

様式 6

## 論文目録

報告番号	甲 工 乙 工 第 10 号 工 修	氏 名	富 永 秀 明
学位論文題目	ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成		
論文の目次 緒 論 第 1 章 Friedel-Crafts反応におけるエーテル交換反応 第 2 章 5, 6, 7-トリヒドロキシフラボン類の合成 6-ヒドロキシ-5, 7-ジメトキシフラボン類の脱メチル反応 第 3 章 5, 6, 7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の合成 第 4 章 3, 5, 6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の合成 第 5 章 <i>Ageratum conyzoides</i> から単離された天然フラボンの構造訂正 総 括  参考論文 主論文 Studies of the Selective O-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. 13. An Improved Method for Synthesizing 5,6,7-Trihydroxyflavones from 6-Hydroxy-5,7-dimethoxyflavones T. Horie, H. Tominaga, Y. Kawamura, and T. Yamada, <i>J. Org. Chem.</i> , <b>57</b> (No.12), 3343-3347 (1992). Studies of the Selective O-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. XIV. A Convenient Method for Synthesizing 5,6,7-Trihydroxy-3-methoxyflavones from 6-Hydroxy-3,5,7-trimethoxyflavones T. Horie, H. Tominaga, I. Yoshida, and Y. Kawamura, <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>66</b> (No.3), 877-881 (1993). Revised Structure of a Natural Flavone from <i>Ageratum conyzoides</i> T. Horie, H. Tominaga, and Y. Kawamura, <i>Phytochemistry</i> , <b>32</b> (No.4), 1076-1077 (1993). Studies of the Selective O-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. XV. A Convenient Synthesis of 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones and Revised Structures of Two Natural Flavones H. Tominaga and T. Horie, <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>66</b> (No.9), 2668-2675 (1993).  副論文 Syntheses of 5,7,8- and 5,6,7-Trioxygenated 3-Alkyl-3',4'-dihydroxyflavones and Their Inhibitory Activities against Arachidonate 5-Lipoxygenase T. Horie, H. Tominaga, Y. Kawamura, T. Hada, N. Ueda, Y. Amano, and S. Yamamoto <i>J. Med. Chem.</i> , <b>34</b> (No.7), 2169-2176 (1991)			

## 備考

- 論文題目は、用語が英語以外の外国語のときは日本語訳をつけて、外国語、日本語の順に列記すること。
- 参考論文は、論文題目、著者名、公刊の方法及び時期を順に明記すること。
- 参考論文は、博士論文の場合に記載すること。



様式 7

論文内容要旨

報告番号	甲 工 乙 工 第 10 号 氏 名 富 永 秀 明
学位論文題目	ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成
内容要旨	
<p>フラボン類は植物界に広く分布する植物色素の一群で、古くから研究され多くの化合物が知られているが、ポリヒドロキシフラボン類の合成は困難な場合が多く、これらの一般的性質も必ずしも明らかでないために、天然フラボンの推定構造に誤りがある場合も時々見られる。また、近年フラボン類の多彩な生理活性にも注目されるようになっており、これらの研究の発展のためにも、簡便な合成法の開発が望まれている。このような観点から、フラボンの原料となるアセトフェノン類の合成法、続いて6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン誘導体の選択的脱メチル反応について検討し、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類および3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の新しい簡便な合成法を確立するとともに、数種の天然産フラボンの構造訂正を行なった。</p> <p>ポリヒドロキシアセトフェノン誘導体の簡便な合成法として、エーテル中、無水塩化アルミニウムを用いるFriedel-Crafts反応でポリメトキシベンゼンをアセチル化する方法が知られているが、この方法で1,2,3,5-テトラメトキシベンゼンをアセチル化すると、目的のアセトフェノン以外に分離困難な目的物のエーテル交換体を副生する。まず、この原因を解明する目的でこの反応を詳細に検討し、エーテル交換体の生成を抑え簡便に目的物を合成できる条件を確立するとともに、反応機構を提案した。またこの結果から、本研究のようなポリヒドロキシフラボン類の選択的脱メチル反応に、溶媒としてエーテルの使用は不利であることがわかった。</p> <p>一方、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(1)にアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムを作用させると、5-, 7-位のメトキシ基が段階的に開裂し、ある一定時間後には5,6-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(2)と5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(3)の混合物となり、反応時間を延長してもほとんどその生成比は変化し</p>	

ないことがわかっている。この原因の解明は3の簡便な合成法に発展するものと考えられるため、1およびそのアセテートのアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応を詳細に検討した。その結果、反応時間を延長しても2と3の生成比にはほとんど影響しない大きな理由は、1の脱メチル反応により生じた2のアルミニウム錯体の7-メトキシ基の開裂反応と平行して、6-ヒドロキシ基と溶媒のアセトニトリルとの縮合によるイミノエステルの生成反応が進行し、7-メトキシ基の開裂を抑制するためであることがわかった。しかしそのアセテートの脱メチル反応においては、このようなイミノエステル化反応が進行し難いために、反応時間の延長とともに脱メチル反応が進行し、高収率で3を生成する。この際、B環のアセトキシ基は開裂を受けやすいヒドロキシ基に隣接するメトキシ基の開裂も抑制できた。また、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の脱メチル反応においても、3-メトキシ基を開裂することなく上述の反応と同様の挙動を示した。この結果はアセテートの脱メチル反応が5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の一般的合成法として利用できることを示している。続いて、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の保護基を用いた選択的な脱メチル反応について検討し、3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の簡便な合成法を確立した。

以上の方法によって得られた5,6,7-トリヒドロキシフラボン類および3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の一般的性質を明らかにするとともに、天然産フラボン類との比較を行なった。その結果、構造に疑問が持たれる3種の天然フラボン類については、その構造を推定するとともにそれらの構造訂正を行なった。



様式 9

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 工 乙 工 第 10 号 工 修	氏 名	富 永 秀 明
審査委員	主 査 堀 江 徳 愛 副 査 梶 章 副 査 佐 藤 恒 之		
学位論文題目 ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成			
審査結果の要旨 本論文はポリヒドロキシフラボン誘導体の新しい簡便な合成法を確立する目的で、フラボン類の選択的なO-アルキルおよび脱アルキル反応を取り扱ったものである。したがって、最初に脱メチル試薬の1つでもある無水塩化アルミニウム-エーテルを用いたある種のポリメトキシベンゼンのFriedel-Crafts反応においてエーテル交換反応が起こる理由を、1,2,3,5-テトラメトキシベンゼンのアセチル化反応について詳細に検討し、この反応の機構を提案するとともにフラボンの原料となるアセトフェノン類の簡便な合成法を確立している。続いて、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類およびこれらのアセタートの無水塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応を詳細に検討し、アセタートの脱メチル反応では、主生成物として5,6,7-トリヒドロキシフラボンが高収率で得られるが、ヒドロキシ体を直接脱メチル反応を行なうと5,6-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボンと5,6,7-トリヒドロキシフラボンの混合物となり、一定時間以上反応時間を延長してもその生成比が変わらない理由を解明するとともに前者のアセタートの脱メチル反応が5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の一般的な簡便な合成法として有用であることを見出している。更に、この反応を6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の脱メチル反応に応用し、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の一般的合成法に発展させている。 また、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の3-および5-位のメトキシ基の選択的開裂方法について検討し、今まで合成の困難であった3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の新しい簡便な合成法を確立している。以上の方法で合成されたフラボン類の性質を解明するとともに数種の構造に疑問のもたれる天然産フラボン類の構造訂正を行なっている。 以上本研究はフラボン類の用途開発のみならず天然物化学の発展にも大きく寄与するものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。			



ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成

1994年3月

富永秀明



②

ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成

1994年3月

富永秀明



## 目 次

緒論	1
第1章 Friedel-Crafts反応におけるエーテル交換反応	7
1.1 緒論	7
1.2 結果と考察	8
1.3 実験	15
1.3.1 エーテル交換反応	16
1.3.2 3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン(4)	18
1.3.3 2,4,6-トリメトキシ-3-メチルチオアセトフェノン	18
第2章 5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の合成	21
6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類の脱メチル反応	
2.1 緒論	21
2.2 結果と考察	22
2.2.1 6-ヒドロキシ-4',5,7-トリメトキシフラボン(7b)の 脱メチル反応	22
2.2.2 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7c-7f) およびそのアセテートの脱メチル反応	26
2.3 実験	34
2.3.1 3,6-ジヒドロキシ-2,4-ジメトキシアセトフェノン	35
2.3.2 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7)	36
2.3.3 脱メチル反応	38
第3章 5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の合成	41
3.1 緒論	41
3.2 結果と考察	42
3.3 5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類(19)のスペクトル 特性と天然フラボン類の同定	47
3.4 実験	51
3.4.1 3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノン	51
3.4.2 6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)および 5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(18)	53
3.4.3 脱メチル反応	54



第4章 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の合成	56
4.1 緒論	56
4.2 結果と考察	57
4.3 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(34)のスペクトル特性	63
4.4 天然フラボン類の同定	67
4.5 実験	69
4.5.1 6-アセトキシ-5-ヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(21)	69
4.5.2 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(34)	70
4.5.3 3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(37)	72
4.5.4 8-アセトキシ-4'-ベンジルオキシ-3,3',7-トリメトキシ-5-トシルオキシフラボン(46f)	75
4.5.5 ベンゾエート29b'から34bへの誘導	76
第5章 <i>Ageratum conyzoides</i> から単離された天然フラボンの構造訂正	80
5.1 緒論	80
5.2 結果と考察	80
5.3 実験	82
総括	84
参考文献	87
謝辞	90
本論文に関係ある報告	91

## 緒 論

フラボノイドはFigure 1のようなC<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>の基本骨格を有する植物色素の一群であり、天然にはその骨格にヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、プレニル基(-CH<sub>2</sub>-CH=CMe<sub>2</sub>)などが結合したもの、あるいは糖が結合した配糖体(グリコシド)として存在し、現在までに2000種以上の化合物が知られている。

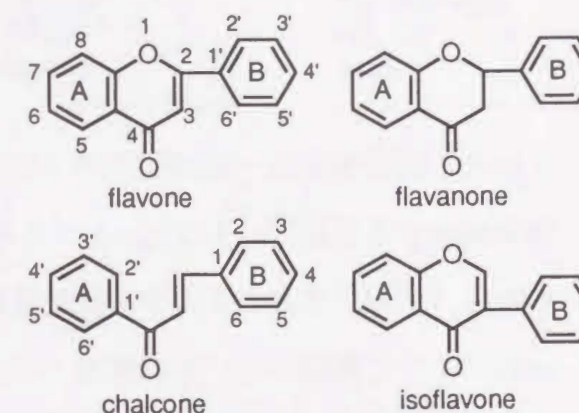


Figure 1

これらのうち、レモンなどに含まれる hesperidin<sup>1)</sup>および rutin<sup>2)</sup> (Figure 2)などは古くからビタミンP(毛細管透過支配ビタミン)の代表化合物として知られていたが、最近の生薬の薬効成分の研究から、フラボン類にも多彩な生理作用を有することが見い出されて以来、生理活性に関する研究が行なわれるようになっており、例えば、抗腫瘍作用<sup>3)</sup>、種々の酵素阻害作用<sup>4-6)</sup>など多

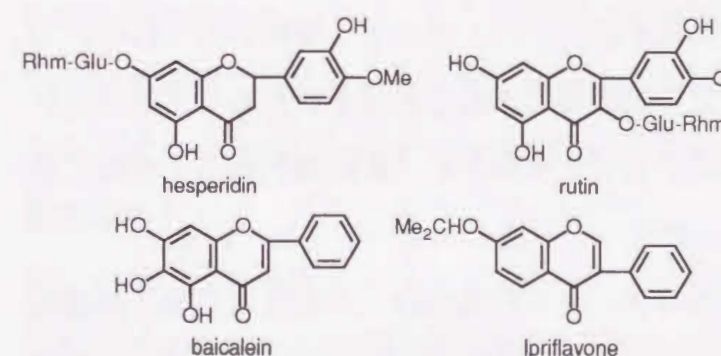


Figure 2

くの報告が見られる。この中でも特にウィルス増殖阻害作用は、最近のAIDS治療にも関連して興味深い。その一つにbaicaleinがあり<sup>7)</sup>、この化合物は reverse transcriptaseを効果的に阻害し、かつ選択性が高いことが示されていることから、新しい抗HIV物質として期待される。また7-イソプロピルオキシイソフラボン(アルファルファと呼ばれる牧草に含まれる骨粗鬆症に有効な化合物であることが見い出され、イプリフラボン<sup>8)</sup>)という商品名で最近、武田薬品から販売されている。

著者らもこのようなフラボン類の生理活性に着目し、cirsiliol (Figure 3)がアラキドン酸5-リポキシゲナーゼ(アレルギー性ぜんそくの原因物質の一つと考えられている、ロ



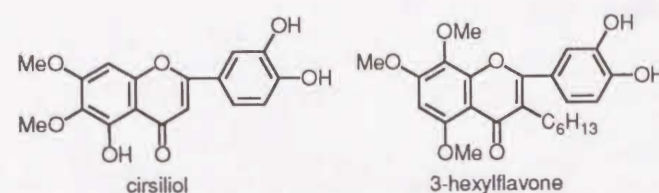
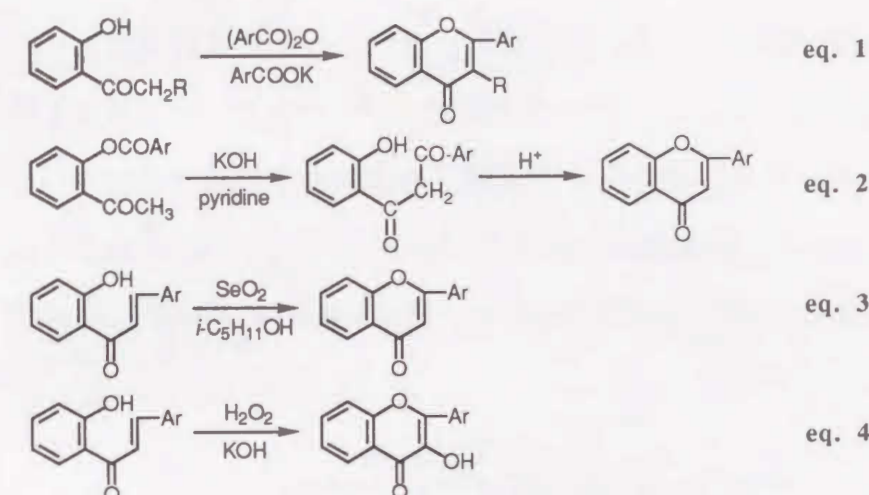


Figure 3

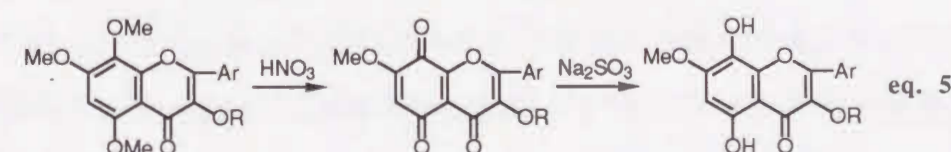
イコトリエン類の生合成に参与する酵素)を効果的に阻害し<sup>9)</sup>、さらにこの5-位のヒドロキシ基を親油性のC<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>のアルキル基で修飾すると、活性を更に一桁増強できるという報告<sup>10)</sup>に関連して、さらに活性の高い化合物を探索する目的で、3-位にC-*n*-アルキル基を有する5,6,7-および5,7,8-置換-3',4'-ジヒドロキシフラボン類の合成の合成法を確立し、それらの5-リポキシゲナーゼに対する阻害活性について検討した。その結果、C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>のアルキル基を持つ化合物は比較的強い活性を示し、その中でもヘキシル基を有する3-ヘキシル-3',4'-ジヒドロキシ-5,7,8-トリメトキシフラボン (Figure 3)はIC<sub>50</sub>=58 nMと最も高い値を示すことを見いだした。この化合物の12-リポキシゲナーゼ、15-リポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼに対する活性についても検討したところ、これらの酵素に対してはそれぞれ約一桁ずつの活性の低下が見られることから、かなり選択性の高い5-リポキシゲナーゼ阻害剤であることを明らかにした<sup>11)</sup>。

このようにフラボン類の示す多彩な生理活性については非常に興味もたれる。しかし、フラボン類の合成はその経路も長く低収率であることが多いため、一般にスクリーニングの対象となっている化合物は主として天然から大量に得られる化合物であり、これらの研究の発展のために新しい簡便な合成法の開発が望まれている。

一方、フラボン類の合成に関する研究は古くから行なわれ、これまでに多くの報告が見られるが、フラボン類に閉環する方法として現在では主として以下に示す4種の方法が用いられている。すなわち、1934年AllanおよびRobinsonにより報告された、安息香酸無水物およびその塩を、 $\omega$ -置換-*o*-ヒドロキシアセトフェノン類と反応させることにより、3-置換フラボン類を得る方法(Allan-Robinson反応: eq. 1)<sup>12)</sup>、また1933年にBaker<sup>13)</sup>、そして1934年にVenkataraman<sup>14)</sup>によって報告された、*o*-ベンゾイルオキシアセトフェノン類の塩基触媒下での分子内転位により生じる $\beta$ -ジケトン類を経由して、フラボンに閉環する方法(Baker-Venkataraman転位: eq. 2)、カルコンの二酸化セレンに



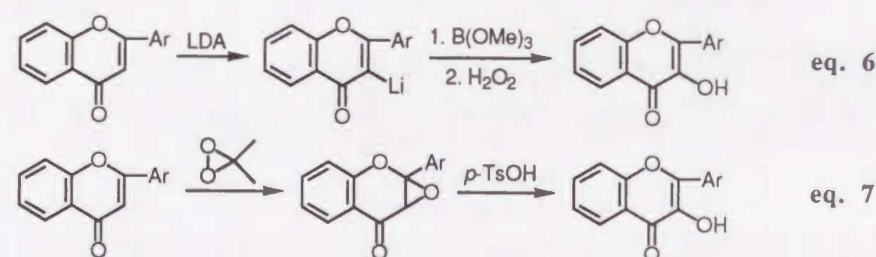
よる脱水素閉環(eq. 3)<sup>15)</sup>、AlgarとFlynn<sup>16)</sup>、およびOyamada<sup>17)</sup>らにより見いだされたカルコン類のアルカリ条件下、過酸化水素酸化によってフラボノール(3-ヒドロキシフラボン類)を合成する方法である(Algar-Flynn-Oyamada反応=AFO反応: eq. 4)。一般に、ポリヒドロキシフラボン誘導体はフラボン核のA環に対応する*o*-ヒドロキシアセトフェノン類と、B環に対応する安息香酸類あるいはベンズアルデヒド類をそのヒドロキシ基を適当な保護基で保護しておき、上記の方法で閉環させ、続いて脱保護または5-位のメトキシ基の部分脱メチル反応を経て合成されている。これらの反応において、3-位に遊離のヒドロキシ基を有しないフラボン類の5-位のメトキシ基の選択的開裂は可能であるとされているが、その収率は必ずしも高いとは限らない。さらに、3-位に遊離のヒドロキシ基が存在すると、5-位のメトキシ基の選択的開裂は一層困難になり、そのためこれを解決する種々の試みが成されている。例えば、5,7,8-三置換フラボン類の5-位のメトキシ基の選択的開裂法として、硝酸酸化による方法が報告されている(eq.



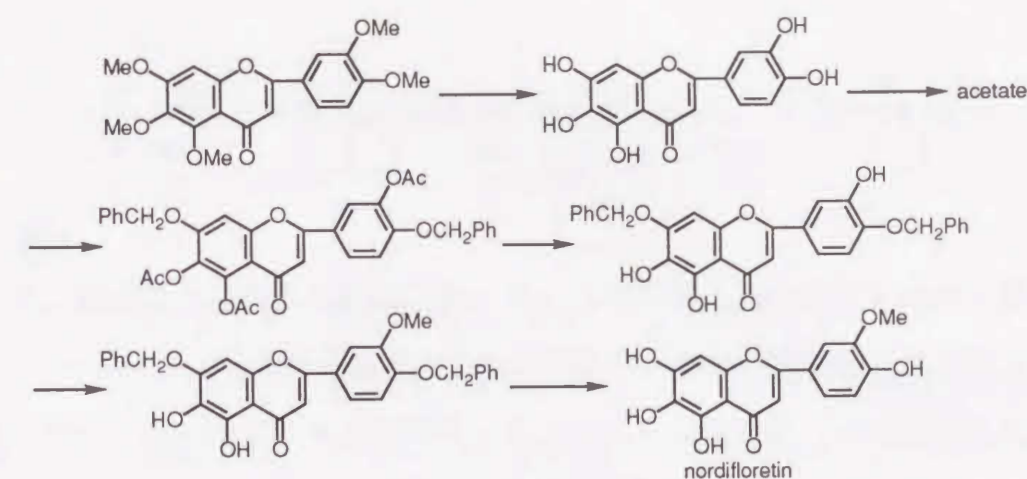
5)<sup>18)</sup>。また、5-位にヒドロキシ基またはメトキシ基を持つ3-メトキシフラボン類の3-位のメトキシ基の選択的開裂方法も確立されていないため、フラボノール誘導体の合成には、一般には高収率は期待できないが、 $\omega$ -ベンゾイルオキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン類のAllan-Robinson反応<sup>19)</sup>、またはカルコン類のAFO反応が用いられている。



このようにフラボノールの合成は面倒なため、近年、簡便な新しい合成法がいくつか報告されている。例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)を用いてリチオ化し、このもののジメトキシボレートを経過酸化水素により酸化する方法(eq. 6)<sup>20)</sup>、またはフラボンの2,3-位の二重結合のジメチルジオキシランを用いたエポキシ化とそのエポキシ環を開環する方法(eq. 7)<sup>21)</sup>によって、直接3-位にヒドロキシ基を導入する方法が開発された。



フラボン類の合成にどの反応が用いられても、目的のフラボンに対応した適当な置換基を持つアセトフェノンおよび安息香酸あるいはベンズアルデヒドが必要であるが、特にポリヒドロキシフラボンのA環となるアセトフェノン誘導体の合成が困難である場合も多い。このような困難さを克服するため、容易に合成できるポリヒドロキシフラボン誘導体の相互変換による合成法の試みとして、ヒドロキシ基の選択的な保護法などが検討され、実際に天然フラボン類の合成に応用されている。例えばHerzらは3',4',5,6,7-ペンタメトキシフラボンをピリジン-臭化水素塩を用いて完全脱メチル化し、このもののアセテートの部分ベンジル化により4',7-ビス(ベンジルオキシ)-3',5,6-トリメトキシフラボンに導いた後、3'-位のヒドロキシ基を部分メチル化することにより、nordifloretinが合成できたと報告している(Scheme 1)<sup>22)</sup>。しかし、この方法は行程も長く、特に3'-位のヒドロキシ基の部分メチル化の収率が著しく低いため(約15%)、合成反応としては適用し難い。一方、堀江らは6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類の脱メチル反応を行ない、pedalitin (3',4',5,6-テトラヒドロキシ-7-メトキシフラボン)関連化合物を30-60%の収率で合成している<sup>23)</sup>。後にこの脱メチル反応における収率の低い原因を追及し、試薬としてアセトニトリル中無水塩化アルミニウムを用いると、従来最も開裂が困難とされていた7-位のメトキシ基も5-位のメトキシ基に次いで開裂で

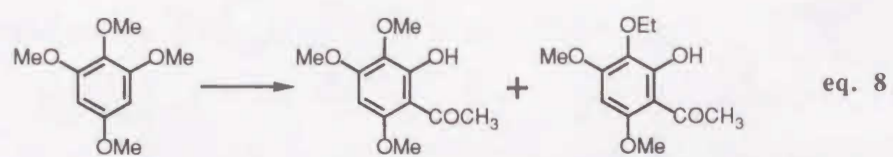


Scheme 1

きることを見出し、この方法を用いるとnordifloretinも容易に30%の収率で合成できると報告している<sup>24)</sup>。またこの際、7-位のメトキシ基の開裂には隣接する6-位のヒドロキシ基の存在が必要であることに着目し、遊離のヒドロキシ基をもつ5-メトキシフラボン類はアセテート誘導体とした後、温和な条件下にアセトニトリル中無水塩化アルミニウムを作用させれば定量的に対応する5-ヒドロキシフラボンに誘導できるという、一般的な5-メトキシ基の開裂方法に発展させている。さらに、3-ヒドロキシフラボン類の5-位のメトキシ基または、5-ヒドロキシフラボン類の3-位のメトキシ基もヒドロキシ基の保護基として、酸性条件下で安定なメシルまたはトシル基で保護すれば、定量的に開裂できることを見出し、3,5-ジメトキシフラボン類の脱メチル化による、簡便な天然産3,5-ジヒドロキシフラボン類の合成法を確立している<sup>25,26)</sup>。

一般にこれらフラボン類の原料となる2-ヒドロキシアセトフェノン誘導体は、ポリヒドロキシベンゼン誘導体のHoesch反応またはFriedel-Crafts反応によるアシル化反応が用いられている。特に2-位以外にヒドロキシ基を持たないアセトフェノン類の合成には、エーテル中、無水塩化アルミニウムを用いたFriedel-Crafts反応が最も簡便であるが<sup>27)</sup>、例えば、1,2,3,5-テトラメトキシベンゼンのアシル化反応においては、2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアシルベンゼン以外に、分離困難な3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアシルベンゼンがかなり副生することも知られている(eq. 8)<sup>11,28)</sup>。またこの無水塩化アルミニウム-エーテル溶液はフラボン類の脱メチル反応試薬としても広く用いられてきたものであり、このような副反応が起こる理由の解明はアセト





フェノン類の合成のみならず、本研究のような選択的脱メチル反応を利用した、ポリヒドロキシフラボン誘導体の合成にも有用であると考えられる。

このような観点から、著者は1,2,3,5-テトラメトキシベンゼンのエーテル中、無水塩化アルミニウムを用いたFriedel-Crafts反応について検討し2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノンの簡便な合成法を確立するとともに、副反応の原因となるエーテル交換反応機構を提案した。続いて、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応は、5,6-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボン類と5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の混合物を生じ、その生成比は一定時間後、反応時間を延長してもほとんど変わらないという理由を解明する目的で、これらのヒドロキシフラボンおよびそのアセテートの脱メチル反応の経時変化について検討し、これらの機構を明らかにするとともに5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の簡便な合成法を確立した。この結果を応用して、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類および3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の合成法を確立するとともに、本研究で明らかにされたポリヒドロキシフラボンの一般的な性質をもとに、数種の天然産フラボンの同定および構造訂正を行なった。

## 第1章 Friedel-Crafts反応におけるエーテル交換反応

### 1.1 緒論

ポリヒドロキシフラボン類の原料となる2-ヒドロキシアセトフェノン類は、対応する置換ベンゼンのエーテル中、無水塩化アルミニウムを用いたFriedel-Crafts反応が最も簡便であると報告されており<sup>27)</sup>、Bennettらは反応を1,2,3,5-テトラメトキシベンゼン(1)に応用し、2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノン(3)の合成を行なっているが、同時にエーテル交換した3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン(4)が少量副生すると報告している<sup>28)</sup>。著者らも3-アルキル-3',4'-ジヒドロキシ-5,6,7-および5,7,8-三置換フラボン類の生理活性—構造相関の研究において、1から2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアシルベンゼンへの誘導にこの反応を応用したが、この化合物と分離困難なメトキシ基が一個エトキシ基と交換した化合物が1:1の割合で生じ、アシルベンゼン類の合成は困難であった。この困難さを解決する目的で、この反応におけるアシル基の導入反応と引き続いての脱メチル反応の速度を定性的に調べ、この反応を短時間で止め、反応生成物を無水塩化アルミニウム—アセトニトリルで脱メチル化する方法を見出している<sup>1)</sup>。

このようなポリメトキシアセトフェノン類のエーテル中、無水塩化アルミニウムによるエーテル交換反応の起こる理由については未だ解決されていない。この理由の解明はフラボンの原料となるアセトフェノン類の合成のみならず、脱メチル反応試薬としての応用にも広く反映できるものと考えられる。著者は選択的脱メチル反応を応用したポリヒドロキシフラボン誘導体の合成研究に関連して、まず1,2,3,5-テトラメトキシベンゼン(1)のエーテル中、無水塩化アルミニウムによるアセチル化反応を詳細に検討し、2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノン(3)の合成法を確立するとともに、エーテル交換反応の機構を提案した。続いて、この反応の普遍性を調べる目的で、数種のメトキシベンゼンのアセチル化反応についても検討した。



## 1.2 結果と考察

まずこの副生成物を確認する目的で、1,2,3,5-テトラメトキシベンゼン(1)にエーテル中、無水塩化アルミニウムを用いてアセチルを行なった。その結果、24時間後の生成物中には微量の2,3-ジヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン(5)も認められるが、主生成物はほぼ等量の2成分の混合物であった。このうち $R_f$ 値の小さい成分は2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノン(3)であったが、 $R_f$ 値の大きい成分は融点 73–74.5°Cの黄色結晶として得られた。このものの $^1\text{H}$  NMRスペクトルおよび融点はBennettらにより報告された3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン(4)の文献値<sup>28)</sup>とよく一致し、また3-ヒドロキシ-2,4,6-トリメトキシアセトフェノンのエチル化と引き続いての脱メチル反応によって得られる4とも完全に一致し、この構造が確認できた。

このことは3の3-メトキシ基のみがエーテル交換反応を起こすことを示すが、この反応がどの段階で起こるかについては、さらに時間的な反応経過を調べる必要がある。そこで、反応混合物の分析方法について検討した。この反応混合物中に存在する1、2,3,4,6-テトラメトキシアセトフェノン(2)、3、4および5のガスクロマトグラフィーにおける保持時間( $R_t$ )は互いに相違し、また、この反応における上記以外の副反応生成物は認められなかった。すなわち、このことは反応混合物の一部を採取し、希塩酸で処理した後、生成物を酢酸エチルで抽出し、この抽出液を直接ガスクロマトグラフィーにより迅速に分析できることを示している。この方法を用いて1のアセチル化反応の時間追跡を行なった結果をFigures 1-1および1-2に示す。

反応温度30°Cの反応では、C-アセチル化と引き続いての脱メチル反応は速く、また4の生成も反応時間とともに増加するが、約24時間後ではほぼ50%で一定となり、それ以上ほとんど変化していないことがわかる。一方、0°Cでの反応結果はアセチル基の速やかな導入によりまず2を生成し、続いてこの2-メトキシ基の開裂により3を生成した後、ゆっくりと3-エトキシ化合物4が生成していることを明瞭に示している。この結果は、このエーテル交換反応がScheme 1-1に示した経路で進行していることを示して

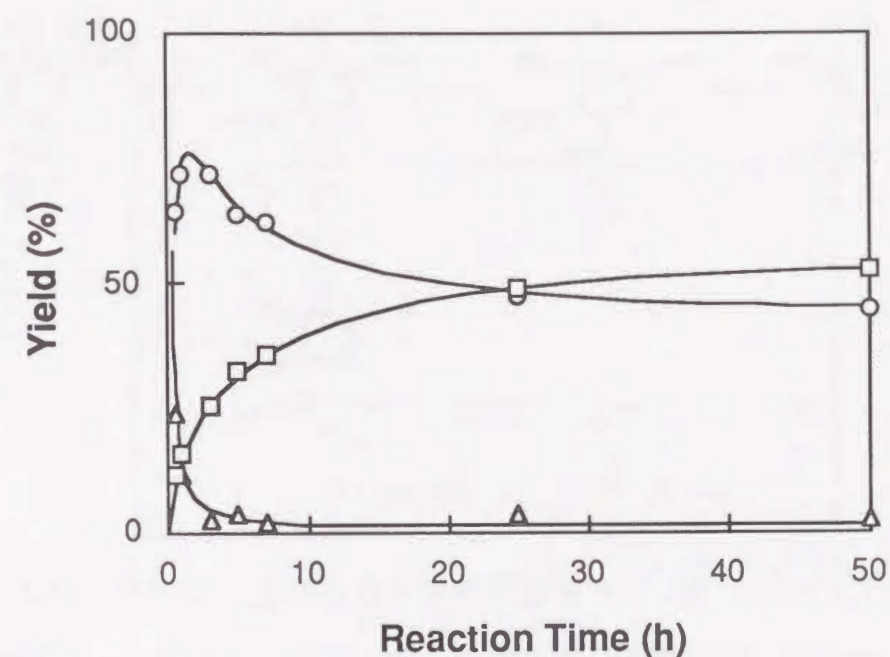


Figure 1-1. Time course of the Friedel-Crafts reaction of 1,2,3,5-tetramethoxybenzene (1) (1 g, 5.0 mmol) with acetyl chloride (0.45 ml, 6.3 mmol) and aluminum chloride (2 g, 15 mmol) in ether (10 ml) at 30°C: 2,  $\Delta$ ; 3,  $\circ$ ; 4,  $\square$ .

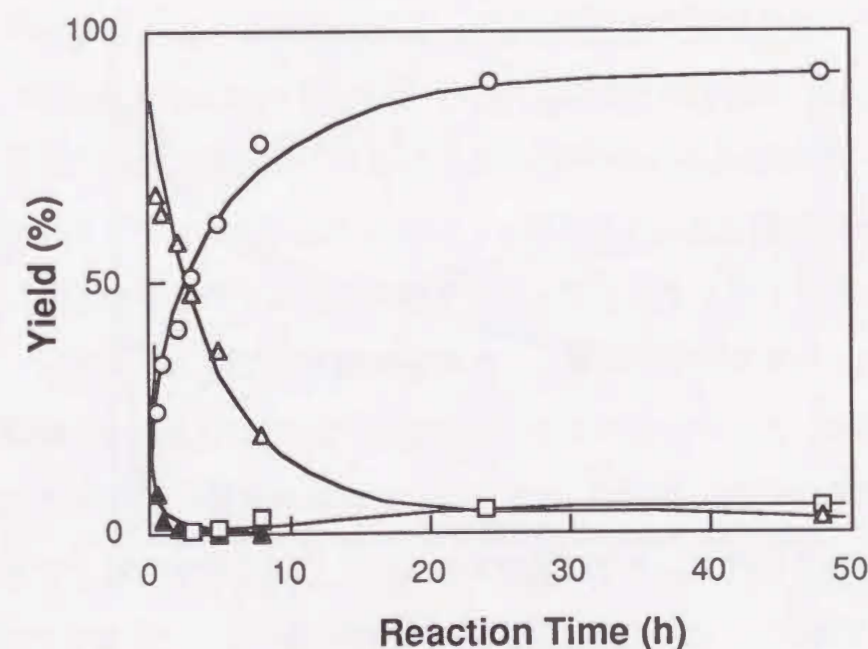
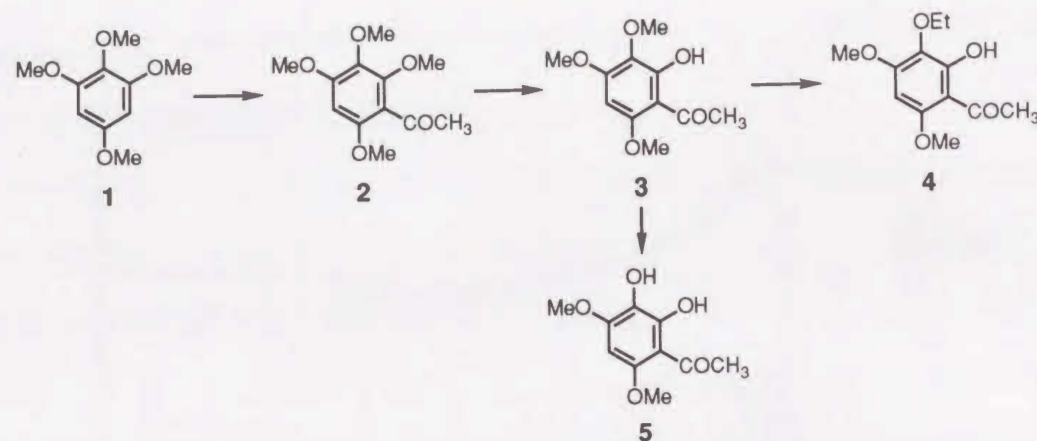


Figure 1-2. Time course of the Friedel-Crafts reaction of 1,2,3,5-tetramethoxybenzene (1) (1 g, 5.0 mmol) with acetyl chloride (0.45 ml, 6.3 mmol) and aluminum chloride (2 g, 15 mmol) in ether (10 ml) at 0°C: 1,  $\blacktriangle$ ; 2,  $\triangle$ ; 3,  $\circ$ ; 4,  $\square$ .





Scheme 1-1

いる。またこの反応において反応温度を低下させると、エーテル交換反応は大きく抑制され(Figure 1-2)、4は3時間以内では全く認められていない。この結果は、C-アセチル化反応の終了した時点で反応を停止し、得られる2と3の混合物を分離せずそのままエーテル以外の溶媒中で2-メトキシ基の開裂を行なうことにより、高収率で3を合成できることを示す。実際、0℃における1のFriedel-Crafts反応を60分程度で停止して、得られた混合物をアセトニトリル中、塩化アルミニウムで脱メチル化を行なうことにより高収率でしかも容易に3が得られた。この手法はポリヒドロキシアセトフェノン類の合成法として有用であるので、1,2,3-トリメトキシベンゼンおよび1,2,3,4,5-ペンタメトキシベンゼンFriedel-Crafts反応によるアセチル化反応について検討した。その結果、前者はアセチル基の導入反応は速く、上述の方法でエーテル交換反応を抑え、2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシアセトフェノンを容易に合成することができたが、後者は立体障害のためアセチル化反応が遅く、この手法は適用できなかった。

以上の結果、エーテル交換体4の生成は3のアルミニウム錯体を経過して進行していることは明らかになったので、2を用いてエーテル交換反応に及ぼす塩化アルミニウムの量について検討し、その結果をFigures 1-3-1-5に示す。塩化アルミニウムの増加は4の生成を促進し、その生成比を高める傾向にあるが、一定量以上では3-メトキシ基の開裂を促進し、逆に4の生成比を低下させる(Figure 1-5)。以上の反応の特徴として、4の生成比が50%程度で反応はほぼ停止し、それ以降反応時間を延長しても4の生成比

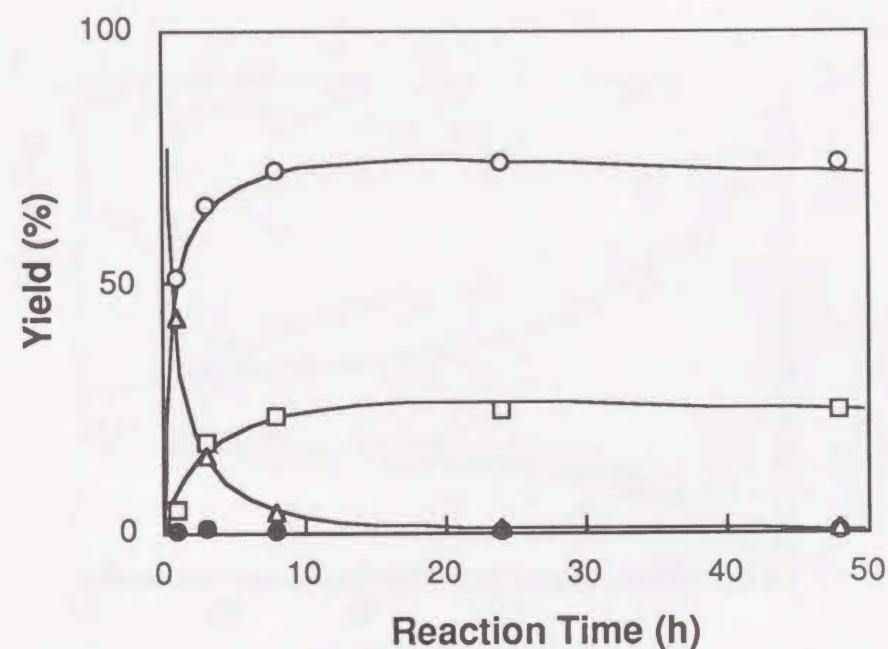


Figure 1-3. Time course of the reaction of 2,3,4,6-tetramethoxyacetophenone (2) (100 mg, 0.42 mmol) with aluminum chloride (56 mg, 0.42 mmol) in ether (1 ml) at room temperature: 2, Δ; 3, ○; 4, □; 5, ●.

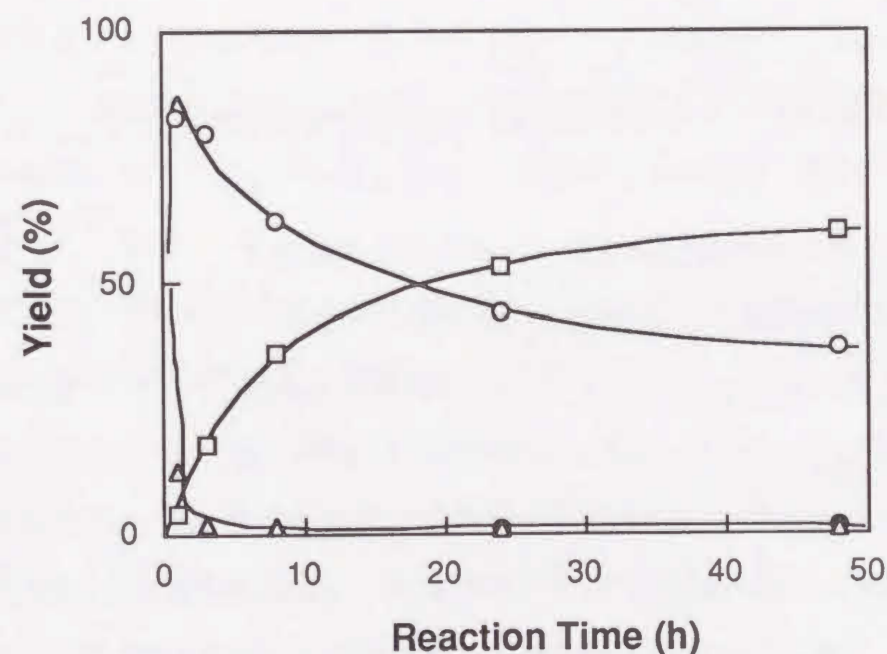


Figure 1-4. Time course of the reaction of 2,3,4,6-tetramethoxyacetophenone (2) (100 mg, 0.42 mmol) with aluminum chloride (170 mg, 1.3 mmol) in ether (1 ml) at room temperature: 2, Δ; 3, ○; 4, □.



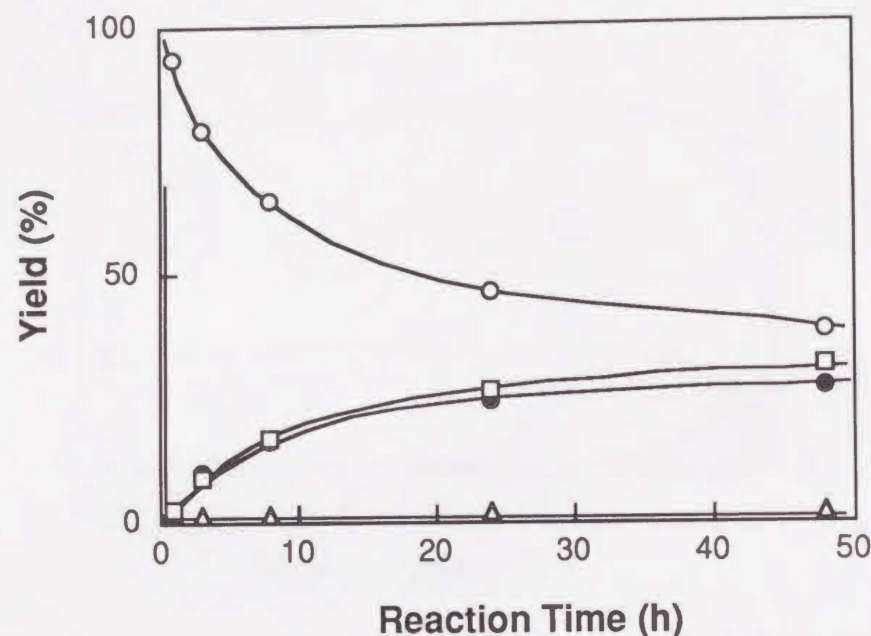


Figure 1-5. Time course of the reaction of 2,3,4,6-tetramethoxyacetophenone (2) (100 mg, 0.42 mmol) with aluminum chloride (330 mg, 2.5 mmol) in ether (1 ml) at room temperature: 2,  $\Delta$ ; 3,  $\circ$ ; 4,  $\square$ ; 5,  $\bullet$ .

が60%を越えないことである。

Bennettらはこのエーテル交換反応は、1へのアセチル基の導入とメトキシ基の開裂により生じるアルミニウム錯体Bの3-メトキシ基が開裂を受けて、Eのような環状アルミニウム錯体を形成し(Figure 1-6)、これがエーテル塩化アルミニウム錯体と反応してエーテル交換反応が進行すると説明している<sup>28)</sup>。しかし、5はエーテル中、塩化アルミニウムの作用によりEのような錯体を形成すると考えられるにもかかわらず、エーテル交換反応は全く観察されず、またある一定時間後に3と4の生成比がほぼ1:1のまま、それ以上ほとんど変化しないという現象を説明できない。

またこの機構のように、カチオン置換反応で進行すると仮定すれば、溶媒に*n*-プロピルエーテルのような長鎖アルキル基を持つエーテルを用いると、エーテル交換体と

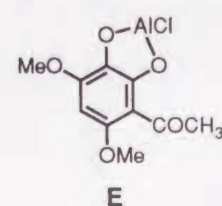


Figure 1-6

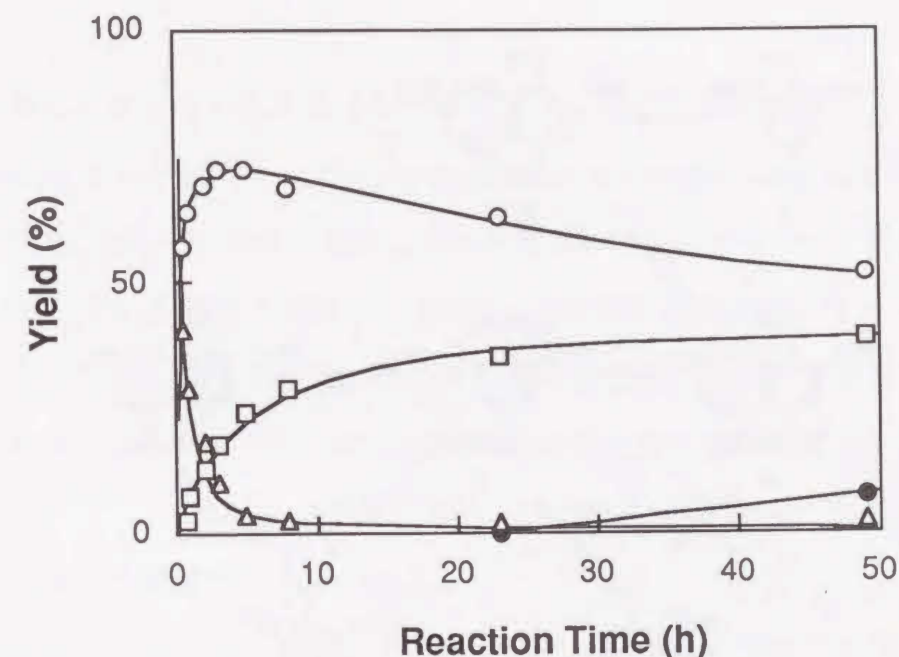


Figure 1-7. Time course of the Friedel-Crafts reaction of 1,2,3,5-tetramethoxybenzene (1) (1 g, 5.0 mmol) with propionyl chloride (0.53 ml, 6.3 mmol) in *n*-propyl ether (10 ml) at 30°C: 2,3,4,6-tetramethoxypropio-phenone (2'),  $\Delta$ ; 2-hydroxy-3,4,6-trimethoxypropio-phenone (3'),  $\circ$ ; 2-hydroxy-4,6-dimethoxy-3-*n*-propoxypropio-phenone (6),  $\square$ ; 2,3-di-hydroxy-4,6-dimethoxypropio-phenone (5'),  $\bullet$ .

して異性化したイソプロピルオキシ化合物を生成することが予想される。そこで、1のアシル化反応を*n*-プロピルエーテル中で反応を行なった結果をFigure 1-7に示す。このようにエーテル交換反応の速度はエーテルの場合よりもわずかに遅くなっているが、ほぼ同様な傾向が見られる。このエーテル交換体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルには、 $\delta$  0.99および3.84 ppmに三重線、1.76 ppmに六重線が見られ、イソプロピルオキシ基に起因するシグナルは全く見られず、この構造が6のような*n*-プロピル基を持つ化合物であることを示し(Figure 1-8)、この反応では異性化反応が起こらないことがわかった。このことは、立体的に規制された状態でカチオン置換反応が進行しているとも考えられる。

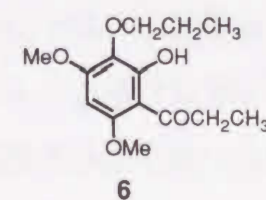
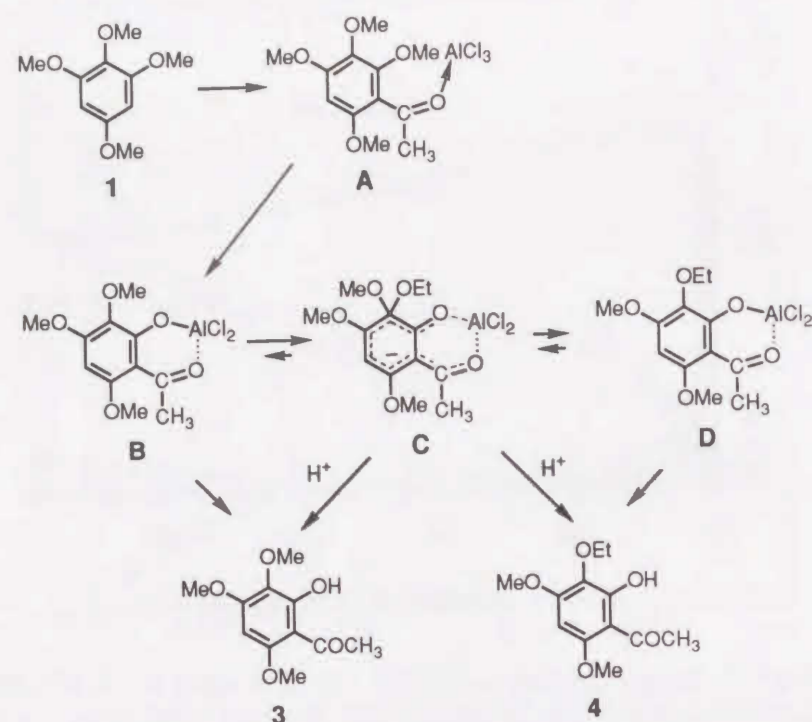


Figure 1-8

しかし、4の生成比が50%程度になるとエーテル交換反応が停止することから、アニオン置換反応であると考えられ、この反応はScheme 1-2のような過程で進行していると推定できる。





Scheme 1-2

すなわち、1にアセチル基の導入によって生じる2のアルミニウム錯体Aのアルミニウムが、隣接するメトキシ基を開裂して錯体Bを生成する。Bにエーテル由来のエトキシアニオンが攻撃してMeisenheimer型錯体Cを生じる。この際CはBとDとの平衡関係にあるが、本反応条件下ではこれらの錯体は反応系から分離した特殊な環境にあり、この平衡が著しく抑制されていると仮定すると、反応の進行とともに少しずつDの濃度が高まり、これが反応処理により3と4に加水分解される。すなわち、4の生成反応が50%程度で停止する理由をよく説明できる。またこの機構において、ニトロ基のような強い電子吸引性置換基を持つポリニトロアニソールのアニオン置換反応に見られるMeisenheimer錯体<sup>29)</sup>が、電子供与基であるメトキシ基を有するアセトフェノンにおいて生成するかは不明であるが、酸素置換基はアルミニウムの配位により、強い電子吸引性置換基として作用しているものと考えている。

このような経路で反応が進行するなら、エトキシアニオンの存在によって3-エトキシ化合物4の生成が促進されるものと考えられるため、反応系にエトキシアニオンの

供給源になると考えられるアルミニウムトリエトキシドを添加した。しかしアルミニウムトリエトキシドがエーテルにほとんど溶けないため、促進効果は全く見られなかった。また、1の反応溶媒に硫化ジメチルを用いたが、3-メトキシ基の開裂反応が優先し、メチルチオ基は導入されず、また2,4,6-トリメトキシ-3-メチルチオアセトフェノンにエーテル中、塩化アルミニウムを作用させたが、エトキシ基との交換反応は観察されなかった。このようにこの反応機構を直接支持する結果は得られなかったため、<sup>18</sup>Oでラベリングしたエーテル中に行ない、エーテル交換体への<sup>18</sup>Oの取り込みを確認する方法について検討を行なっている。

以上の結果は、ポリヒドロキシアセトフェノン誘導体の合成のみならず、脱メチル反応としてエーテル中、塩化アルミニウムを用いる場合の指針にも反映できるものである。このような観点からも、本研究のような選択的脱メチル反応を応用したポリヒドロキシフラボン類の合成反応には、溶媒としてエーテルは不利であり、以下の研究ではすべての場合アセトニトリルを脱メチル溶媒として用いた。

### 1.3 実験

融点はすべてガラスキャピラリー中で測定したものであり、それらは未補正である。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは日立R-24B (60 MHz)高分解能核磁気共鳴装置を用い、テトラメチルシランを内部標準物質として、化学シフトは $\delta$ 値 (ppm)で表わした。ガスクロマトグラフィーは島津GC-4Aを使用し、カラムの充填剤として3% SE-30 on Chromosorb W AW-DMCSもしくは2% OV-101 on Uniport HPを用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは固定相としてMerck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM)を用いた。液体クロマトグラフィーには日立635型高速液体クロマトグラフ装置を用い、移動相としてメタノール、固定相としてポーラスポリマーである日立ゲル#3019を内径20 mm×長さ500 mmのガラス製カラムに充填したものを用いた。元素分析はYanaco CHN Corder Model MT-2あるいはMT-5で行なった。



### 1.3.1 エーテル交換反応

#### 1のFriedel-Crafts反応および副生成物の確認

1 (1 g (5.0 mmol))を無水塩化アルミニウム (2 g, 15 mmol)－エーテル (10 ml)および塩化アセチル 0.45 ml (6.3 mmol)とともに室温で48時間攪拌する。反応混合物に2%塩酸を加え、60℃で15分間加熱した。冷却後、析出した結晶をろ過すると、2-ヒドロキシ-3-メトキシアセトフェノン(3)とエーテル交換生成物との混合物が得られる。この混合物の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて分離し、3-エトキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン(4)を得た。

4: mp 73–74.5℃(メタノール–水) (lit<sup>28)</sup>, mp 74–75℃)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (3H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (3H, s, COCH<sub>3</sub>),

3.85 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.97 (2H, q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

5.92 (2H, s, Arom. H), 13.67 (1H, s, OH)

分析値: C, 60.08; H, 6.78%

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>として計算値: C, 59.99; H, 6.71%

#### 反応生成物の分析方法

塩化カルシウム管を装着した外径10 mmの試験管に、1を1 g (5.0 mmol)取り、これに無水塩化アルミニウム (2 g, 15 mmol)－エーテル (10 ml)および塩化アセチル 0.45 ml (6.3 mmol)を加え、攪拌する(直ちに二層に分離する)。決められた時間後に反応液から約0.1 mlのサンプルを採取し、2%塩酸を加えた後、60–70℃に15分間加熱する。室温にまで冷却したところで、酢酸エチルで抽出する。この抽出液をそのままガスクロマトグラフィーで分析する。

分析条件: カラム温度 150℃、インジェクター温度 230℃

キャリアーガス流速 40 ml/min (N<sub>2</sub>)

#### 塩化アルミニウムの量の影響

3本の外径10 mm、長さ90 mmの試験管にそれぞれ2,3,4,6-トリメトキシアセトフェ

ノン(2) 100 mg (0.42 mmol)を取る。別に無水塩化アルミニウム 56 mg (0.42 mmol)、170 mg (1.3 mmol)、330 mg (2.5 mmol)をそれぞれエーテル 1 mlに溶解しておき、この溶液をそれぞれ別の上記試験管に加え、室温で攪拌する。この反応を上述の方法で時間追跡する。

#### *n*-プロピルエーテル中での反応

塩化カルシウム管付き試験管に1を1 g (5.0 mmol)取り、ここに無水塩化アルミニウム (2 g, 15 mmol)－*n*-プロピルエーテル (10 ml)および塩化プロピオニル 0.53 ml (6.3 mmol)を加え、30℃で攪拌する。この反応を上述の方法で時間追跡した。また72時間後の生成物の一部を高速液体クロマトグラフィーを用いて分離し、3-*n*-プロポキシ化合物6を得た。

6: mp 68–69.5℃(メタノール–水)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (3H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (3H, t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

1.76 (2H, sx, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.99 (2H, q, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

3.84 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (3H, s, OMe),

3.86 (3H, s, OMe), 5.93 (1H, s, Arom. H), 13.63 (1H, s, OH)

分析値: C, 62.79; H, 7.46%

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>として計算値: C, 62.67; H, 7.51%

#### アルミニウムトリエトキシドを添加した反応

塩化カルシウム管付き試験管にアルミニウムトリエトキシド 0.1 g (0.62 mmol)を取り、ここに無水塩化アルミニウム (2 g, 15 mmol)－エーテル (10 ml)を加え、10分間超音波照射する(アルミニウムトリエトキシドはほとんど溶けない)。この懸濁液に1 (1 g (5.0 mmol))および塩化アセチル 0.45 ml (6.3 mmol)を加え、30℃で攪拌する。

#### 硫化ジメチル中での反応

塩化カルシウム管を装着した外径10 mmの試験管に、1を1 g (5.0 mmol)取り、これに無水塩化アルミニウム (2 g, 15 mmol)－硫化ジメチル (10 ml)および塩化アセチル



0.45 ml (6.3 mmol)を加え、30℃の水浴中で攪拌する。

### 1.3.2 3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン (4)

#### 3-エトキシ-2,4,6-トリメトキシアセトフェノン

3-ヒドロキシ-2,4,6-トリメトキシアセトフェノン 1 g (4.4 mmol)をアセトン 40 mlに溶解し、ここに硫酸ジエチル 1.5 ml (11 mmol)および無水炭酸カリウム 5 g (36 mmol)を加え、原料が消失するまで攪拌、還流する(6時間)。反応終了後、反応混合物に水を加えて炭酸カリウムを溶解し、そのままさらに15分間攪拌を続ける。減圧下にアセトンを留去し、生成物をエーテルで抽出する。抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮すると粗製の3-エチルエーテルを得る。

#### 3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン (4)

上記粗製の3-エチルエーテルに、10%無水臭化アルミニウム-アセトニトリル 30 ml (11 mmol)を加え、室温で1時間放置する。反応混合物に10%塩酸を加え、20分間60℃に加熱した後、減圧下にアセトニトリルを留去する。生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下に酢酸エチルを留去し、残留物を再結晶すると、3-エトキシ化合物4を得る。

4: mp 73.5–75℃ (メタノール); 収率 47% (2段階)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (3H, t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.59 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ),  
3.86 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 3.99 (2H, q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  
5.92 (2H, s, Arom. H), 13.66 (1H, s, OH)  
分析値: C, 60.16; H, 6.73%

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ として計算値: C, 59.99; H, 6.71%

### 1.3.3 2,4,6-トリメトキシ-3-メチルチオアセトフェノン

#### 2,4,6-トリメトキシチオアニソール

500 ml丸底フラスコにフロログルシントリメチルエーテル 6.3 g (37 mmol)を取り、

窒素置換する。ここに無水テトラヒドロフラン (THF) 60 mlを加え、溶解する。この溶液を氷冷し、充分冷却したところで、攪拌下に*n*-ブチルリチウム溶液 24 ml (約1.6 mol/l ヘキサン溶液。 *n*-BuLi, 38 mmol)を滴下する。氷冷下に15分間攪拌後、二硫化ジメチル 3.4 ml (38 mmol)のTHF (30 ml)溶液を滴下し、そのままさらに30分間攪拌を続ける。氷浴を外し、このフラスコに濃縮装置を取り付け、減圧下に二硫化ジメチルを留去する。析出した結晶をろ過し、水およびヘキサンで充分洗浄後、再結晶するとチオアニソールを無色針状結晶として得る。

mp 62–67℃ (メタノール-水); 収率 82%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (3H, s, SMe), 3.79 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe),  
6.11 (2H, s, Arom. H)

分析値: C, 56.21; H, 6.58%

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ として計算値: C, 56.05; H, 6.59%

### 2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-3-メチルチオアセトフェノン

2,4,6-トリメトキシチオアニソール 2 g (9.4 mmol)を無水エーテル 30 mlに溶解し、氷冷する。この溶液に無水塩化アルミニウム 5 g (38 mmol)のエーテル 30 ml溶液および無水酢酸 1.1 ml (12 mmol)を加え、そのまま1時間攪拌する(無水酢酸を加えると直ちに白濁し、二層に分離する)。エーテル層をデカンテーションにて除き、残ったタール状物をエーテルで洗浄し、洗液は先のエーテル層に合わせる(エーテル層には目的物は含まれない)。タール状物に10%塩酸を加え、60℃で15分間加熱する。析出した結晶をろ過、水洗後、再結晶すると2-ヒドロキシ-3-メチルチオアセトフェノンを淡黄色針状結晶として得る。

mp 143–145℃ (メタノール-水); 収率 21%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s, SMe), 2.59 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.90 (3H, s, OMe),  
3.92 (3H, s, OMe), 5.93 (2H, s, Arom. H)

分析値: C, 54.64; H, 5.71%

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ として計算値: C, 54.53; H, 5.82%



## 2,4,6-トリメトキシ-3-メチルチオアセトフェノン

2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-3-メチルチオアセトフェノン 0.6 g (2.4 mmol) をアセトン 40 ml に溶解し、ここに硫酸ジメチル 0.5 ml (5.3 mmol) および無水炭酸カリウム 3 g (22 mmol) を加え、原料が消失するまで攪拌、還流する。反応終了後、反応混合物に水を加えて炭酸カリウムを溶解し、そのまま15分間攪拌を続ける。減圧下にアセトンを留去し、しばらく冷却後、析出した結晶をろ過する。ここで得た粗結晶を水洗後、再結晶すると2,4,6-トリメトキシ-3-メチルチオアセトフェノンを無色針状結晶として得る。

mp 96–97°C (メタノール–水); 収率 87%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.44 (3H, s, SMe), 2.39 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.79 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe), 6.23 (2H, s, Arom. H)

分析値: C, 56.07 H, 6.19%

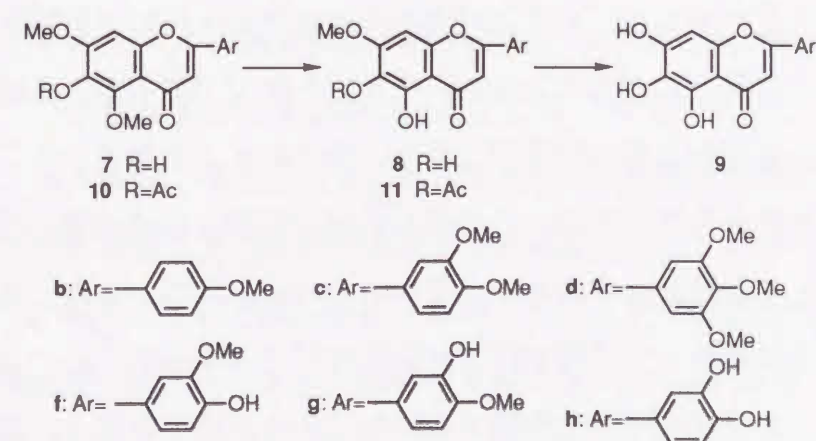
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  として計算値: C, 56.24; H, 6.29%

## 第2章 5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の合成<sup>30)</sup>

### 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類の脱メチル反応

#### 2.1 緒論

堀江らは、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7)のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応はScheme 2-1に示したように進行し、対応する5,6-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(8)と5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(9)の混合物が得られることを見出し、この反応を利用して通常の方法では得難い、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類を25–35%の収率で合成している<sup>24)</sup>。また、6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメトキシフラボン類の脱メチル反応も同様に対応する5,6-ジヒドロキシ-7,8-ジメトキシフラボン類と5,6,7-トリヒドロキシ-8-メトキシフラボン類の混合物を生成するが、この場合には7-メトキシ基の開裂が比較的容易なため、混合物を再度脱メチル反応を行なうことにより好収率で5,6,7-トリヒドロキシ-8-フラボン類を得ることができることを報告している<sup>31)</sup>。以上の両方法はいずれも脱メチル反応が途中で停止し、それ以上時間を延長しても反応が進行しないことを示唆している。このような理由を解明できれば、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(9)の合成のみならず、広くポリヒドロキシフラボン誘導体の合成に応用できるものと考えられる。そこで、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7)のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応について検討し、9の簡便な合成法を確立した。



Scheme 2-1



## 2.2 結果と考察

### 2.2.1 6-ヒドロキシ-4',5,7-トリメトキシフラボン(7b)の脱メチル反応

6-ヒドロキシ-4',5,7-トリメトキシフラボン(7b)のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応はScheme 2-1のように進行し、5,6-ジヒドロキシ-4',7-ジメトキシフラボン(8b)と5,6,7-トリヒドロキシフラボン(9b)を生成したものと考えられる。また、8bおよび9bのような脱メチル生成物はスチレン-ジビニルベンゼン共重合体であるポラスポリマーを固定相としたHPLC (high performance liquid chromatography)により、容易に分離できることがわかっている<sup>32)</sup>。この方法を用いて7bの脱メチル生成物を分析した結果8bと9bの外に、保持時間の長いブロードなピークが見られた。このピークに相当する成分を分離し構造を確認したところ、このものは8bの6-モノアセテート11bであることがわかった。このようなアセテート11bが生成する理由としては、6位のヒドロキシ基に溶媒のアセトニトリルが反応することによって、系内でイミノエステルが生成し、これが酸処理によって加水分解を受けモノアセテート11bに変換された結果であると推測できる。このイミノエステルの生成がこの脱メチル反応に大きく関与していることは明らかであるが、反応混合物は塩酸処理するため、イミノエステルを直接定量することは困難である。従って、以後の実験では、脱メチル化生成物はメタノール性塩酸を用いて加水分解を行なった後、HPLCで定量した。

まず7bの20% (w/v) 無水塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応における試薬量の影響について検討した。その結果はFigure 2-1に示すように、試薬量の増加は9bの生成比を高めるが、いずれの場合もその生成比は12-24時間後にはほぼ一定となり、それ以上ほとんど変化しない。また定性的ではあるが、この反応では反応時間を長くすると反応混合物の粘度が上昇し、徐々にゲル状物となり、この際試薬量を減少するとゲル化が促進された。このゲル化が一定濃度の試薬量の増減により、9bの生成比が大きく左右される理由の一つであると考えられる。また、7bの脱メチル反応が12-24時間でほぼ停止する理由は、6位のヒドロキシ基がイミノエステルとして保護され、7-メトキシ基の開裂を抑制するためであると推定される。従って、このイ

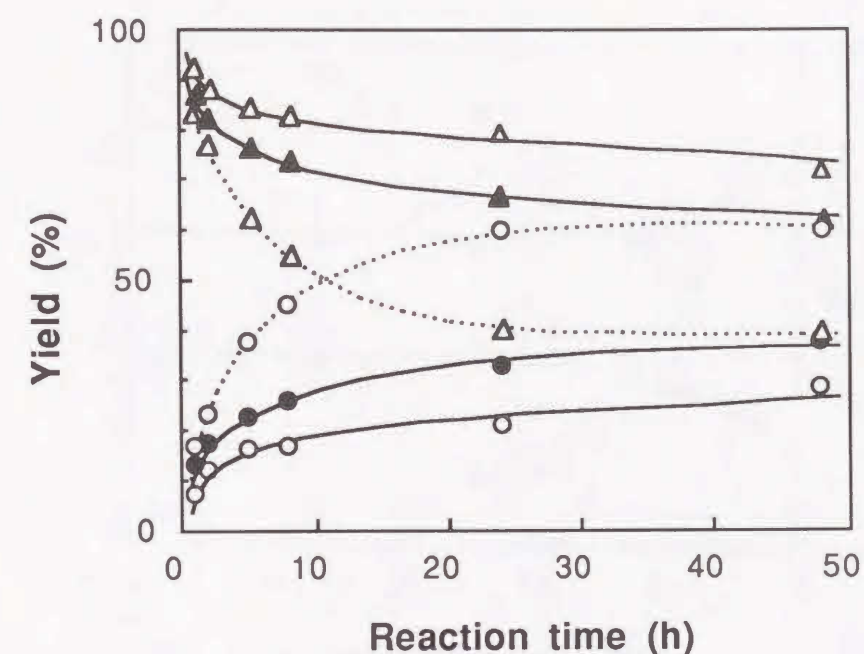
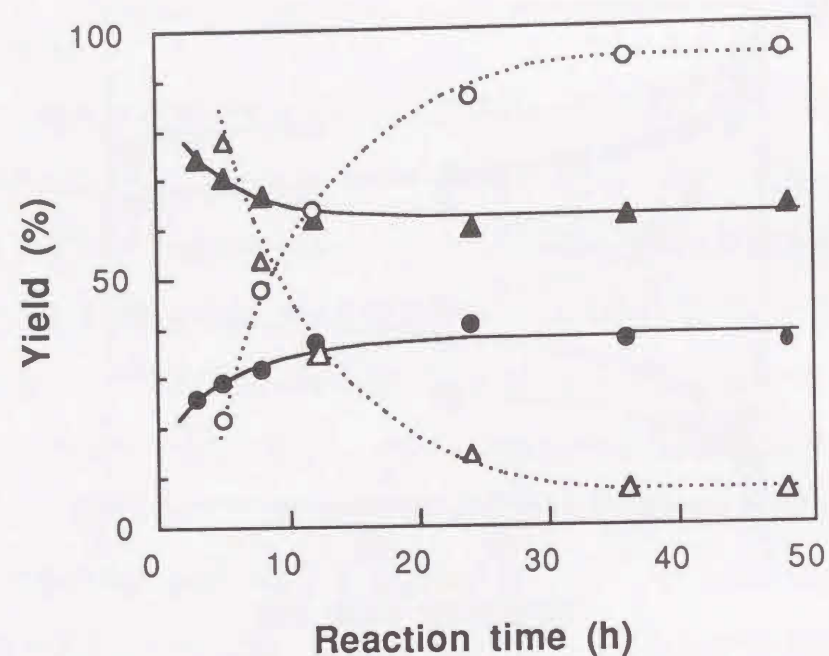


Figure 2-1. Time conversion of the demethylation of 7b (100 mg) with 30% (w/v) anhydrous aluminum chloride in acetonitrile (1.5 ml, —△—, —○—; 3 ml, —▲—, —●—; 6 ml, ...△..., ...○...) at 70°C: 8b, △ and ▲; 9b, ○ and ●.

ミノエステルの生成を防ぐことにより収率よく9が得られるものと考えられる。

一方、7bのアセテート10bの脱メチル反応では、6位のヒドロキシ基をアセチル基で保護すると7位のメトキシ基の開裂が抑えられ、温和な条件下で5% (w/v) 塩化アルミニウム-アセトニトリルを作用させると5位のメトキシ基のみが選択的に開裂を受け、対応する5-ヒドロキシフラボン類のみが定量的に得られ、反応時間を延長すると7位のメトキシ基の開裂も徐々に進行し、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類9bも副生することがわかっている<sup>33)</sup>。この結果から、7bのアセテート10bの6-アセトキシ基も本脱メチル化条件下で開裂を受け、9bが得られることが予期される。そこで、10bのアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応を定性的に検討したところ、この反応は水分の影響を大きく受け、少量の水を添加することにより促進されることがわかった。この理由については不明であるが、このような現象は4',5,6,8-テトラメトキシフラボン類の5,6-ジヒドロキシ-4',8-ジメトキシフラボン類への脱メチル反応においても観察されている<sup>34,35)</sup>。そこで、以下の実験では溶媒として少量の水[0.1-0.2%

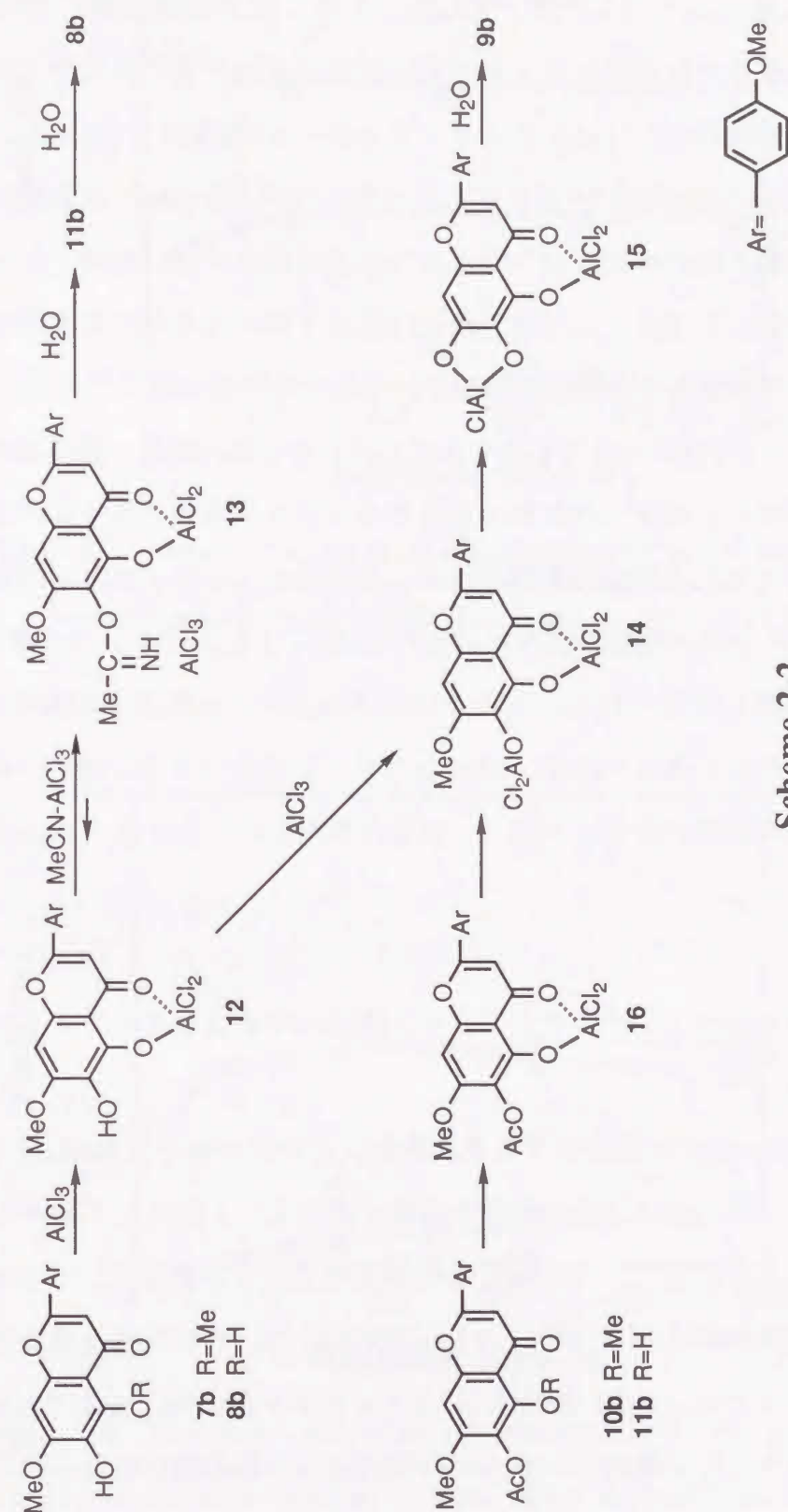




**Figure 2-2.** Time conversion of the demethylation of **7b** (—) and its acetate **10b** (···) (each 80 mg) with anhydrous aluminum chloride (0.6 g) in acetonitrile (2 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8b**,  $\Delta$  and  $\blacktriangle$ ; **9b**,  $\circ$  and  $\bullet$ .

(v/v)]を含むアセトニトリルを用いて**7b**と**10b**の脱メチル反応について検討し、その結果をFigure 2-2に示す。この図から明らかなように、**7b**の脱メチル反応と対照的に**10b**では初期の生成速度は**7b**より遅いが、反応時間の延長とともに**9b**の生成比が増大し、48時間後**9b**の収率は約95%に達している。また**10b**の反応について試薬量の影響について検討したが、**7b**の場合とは異なり試薬量にはほとんど影響されなかった。この種の脱メチル反応において、一般にヒドロキシ基に隣接するメトキシ基の開裂は、環状アルミニウム錯体を経由して進行すると考えられており<sup>36,37,38</sup>、このような環状アルミニウム錯体の生成を仮定すると、この脱メチル反応機構はScheme 2-2のように説明できる。

すなわち、**7b**の5位のメトキシ基は速やかに開裂を受け、環状アルミニウム錯体**12**を生成する。この錯体**12**の6-ヒドロキシ基にアセトニトリルが攻撃するとイミノエステル**13**を、塩化アルミニウムが攻撃するとアルミニウム錯体**14**を生成する。**14**からは隣接する7-メトキシ酸素のアルミニウムに対する配位に続いてメチル基が脱離して、





環状アルミニウム錯体**15**となる。一方、**13**においては6-位のヒドロキシ基がイミノエステルとして保護されているため、7-位のメトキシ基の開裂は起こらない。従って、**12**と**13**との平衡が遅ければそれ以上の反応は進行せず**13**と**15**の混合物となって安定化する。これが反応処理により**13**からはモノアセテート**11b**を経て5,6-ジヒドロキシフラボン類(**8b**)となり、**15**からは5,6,7-トリヒドロキシフラボン(**9b**)へと変換されるために、一定時間後には**8b**と**9b**の生成比は一定となり反応は停止する。なお、この反応が試薬量により影響を受ける理由としては、**12**と**13**との平衡は反応系の粘度が低いと比較的速いが、粘度が増加することにより抑制される結果であると説明できる。

一方、アセテート**10b**についても速やかに5-メトキシ基が開裂し錯体**16**を生成するが、このアセチル基はヒドロキシ基に加水分解することなく塩化アルミニウムにより開裂を受け、アルミニウム錯体**14**に変換される。その結果、イミノエステル**13**の生成が抑えられ、7-メトキシ基の開裂が主反応となり5,6,7-トリヒドロキシフラボン(**9b**)が高収率で生成するものと考えられる。このようなアセテートの脱メチル反応がB環の置換基に影響することなく進行すれば、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の一般的合成法として利用できる可能性がある。そこで、B環の異なる化合物の脱メチル反応について検討した。

#### 2.2.2 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(**7c-7f**)およびそのアセテート(**10c-10f**)の脱メチル反応

B環の3',4'-位にメトキシ基を有する化合物**7c**、そのアセテート**10c**の脱メチル反応はFigure 2-3に示すように**7b**、**10b**の場合と同様に進行し、6-位のヒドロキシ基をアセチル基で保護することにより、高収率で**9c**が得られることがわかる。また3',4',5'-位にメトキシ基を有する**7d**およびアセテート**10d**の反応においても同様な傾向が見られるが、Figure 2-4に示すように、B環の隣接する3個のメトキシ基は**7b**、**7c**よりも開裂を受けやすく、これらのメトキシ基が脱メチル化を受けた化合物の生成も見られ<sup>37)</sup>、この生成物をHPLCを用いて分離したところ、**8d**および**9d**以外に4',5,6,7-テトラヒドロキシ-3',5'-

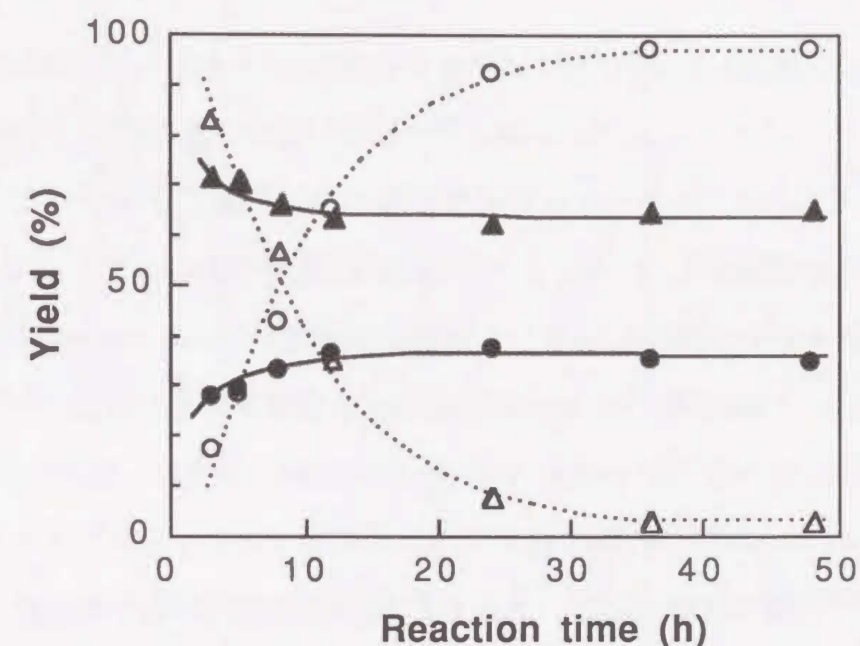


Figure 2-3. Time conversion of the demethylation of **7c** (—) and its acetate **10c** (···) (each 80 mg) with anhydrous aluminum chloride (0.6 g) in acetonitrile (2 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8c**,  $\Delta$  and  $\blacktriangle$ ; **9c**,  $\circ$  and  $\bullet$ .

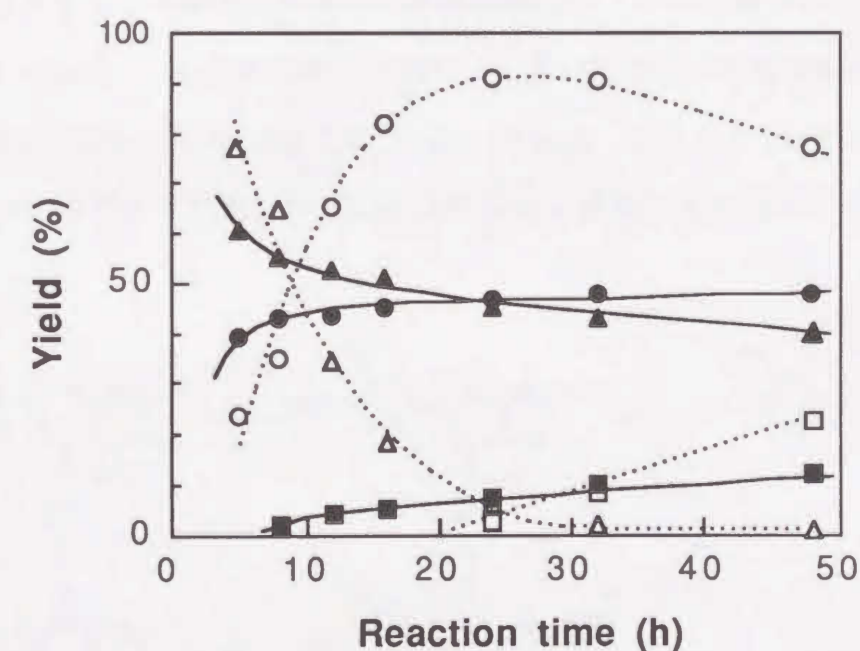
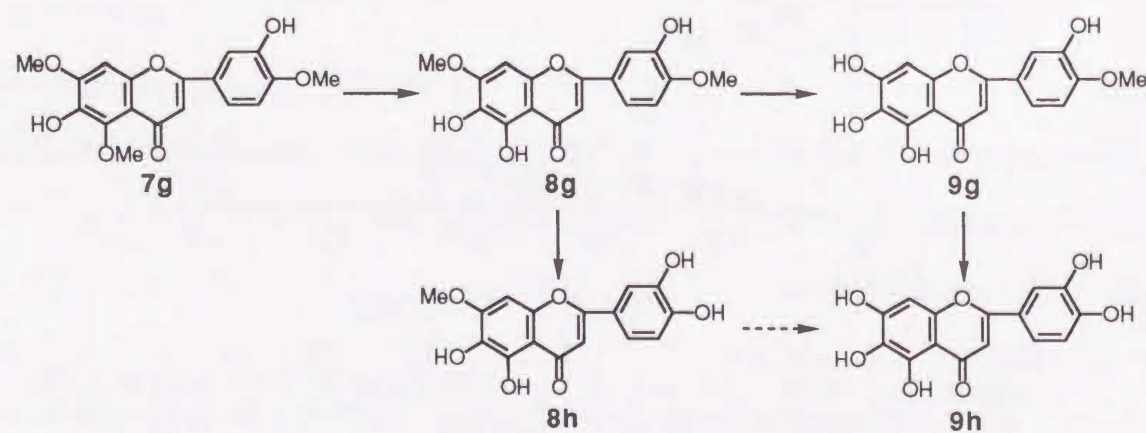


Figure 2-4. Time conversion of the demethylation of **7d** (—) and its acetate **10d** (···) (each 80 mg) with anhydrous aluminum chloride (0.6 g) in acetonitrile (2 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8d**,  $\Delta$  and  $\blacktriangle$ ; **9d**,  $\circ$  and  $\bullet$ ; further demethylation products,  $\square$  and  $\blacksquare$ .



ジメトキシフラボン(9m)、3',4',5,6,7-ペンタヒドロキシ-5'-メトキシフラボン(9n)および3',4',5,5',6,7-ヘキサヒドロキシフラボン(9o)<sup>39)</sup>が単離できた。この際、B環のメトキシ基が開裂したフラボンで、7-メトキシ基を有するものは単離できなかった。これらの結果はメトキシ基の開裂が5、7、4'、3'、5'-位の順に進行することを示すが、B環のメトキシ基は7-位のメトキシ基よりも著しく開裂速度が遅いため、9m-oはいずれも少量であり、アセテート10dの脱メチル反応では高収率で9dが得られることがわかる。

一方、B環がバニリン型(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ)の7fおよびイソバニリン型(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ)の7gの脱メチル反応においては、B環のメトキシ基の開裂が隣接するヒドロキシ基のために、7-メトキシ基の開裂と同時に進行することが予想される。実際、7gの場合ではScheme 2-3に示すような4種のフラボン類の混合物(8g、8h、9g、9h)の生成が確認できた。この混合物のHPLCによる分析法を検討したところ8hと9gの保持時間が近接し、HPLCによる定量は困難であった。そこでこれら混合物の各成分の存在比を決定する目的で、8g、8h、9g、9hの<sup>1</sup>H NMRスペクトルを詳細に検討した。それらの芳香族プロトンの領域を拡大した<sup>1</sup>H NMRチャートをFigure 2-5に示す。これらのB環および8-位のプロトンシグナルに着目すると、7-位にヒドロキシ基を有する9gおよび9hについては、Figure 2-5 (a)および(b)に示すようにその5'-と8-位のプロトンの化学シフトは大きく異なっているためお互いに重ならないが、7-位にメト



Scheme 2-3

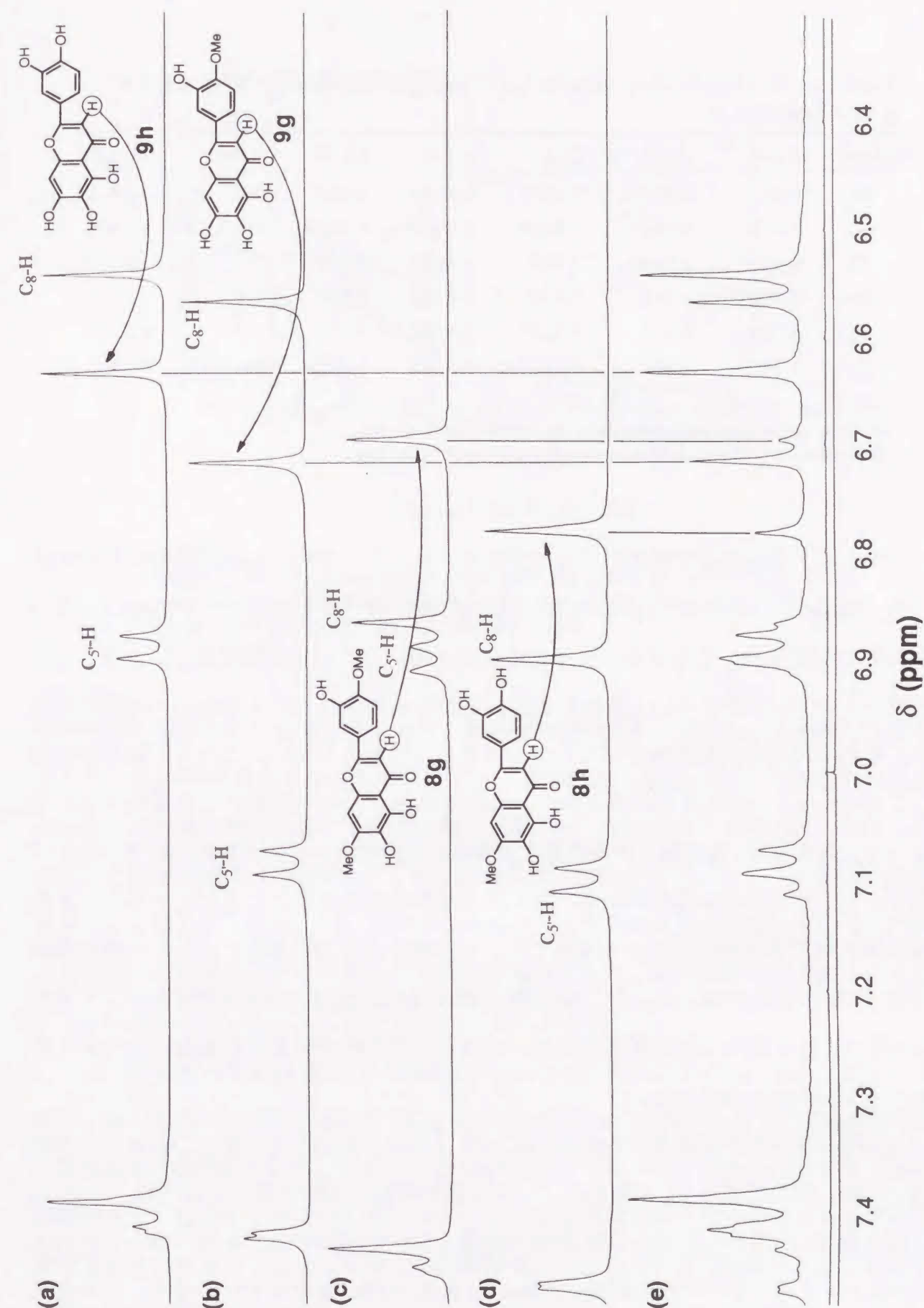


Figure 2-5 <sup>1</sup>H NMR spectra of 8g, 8h, 9g, 9h and their mixture



Table 2-1.  $^1\text{H}$  NMR Spectral Data for 5,6,7-Trioxxygenated Flavones (**8f**, **g**, **h** and **9f**, **g**, **h**) in  $\text{DMSO}-d_6$ .<sup>a)</sup>

Compd	C <sub>3</sub> -H	C <sub>8</sub> -H	C <sub>2</sub> -H	C <sub>6</sub> -H	C <sub>5</sub> -H	OMe	C <sub>5</sub> -OH
<b>9f</b>	6.86s	6.61s <sup>b)</sup>	7.55d'	7.55dd	6.94d	3.90s	12.81s
<b>8f</b>	6.93s	6.94s	7.59d <sup>b)</sup>	7.60dd <sup>b)</sup>	6.94d	3.91s 3.93s	12.67s
<b>9h</b>	6.63s <sup>c)</sup>	6.54s <sup>b)</sup>	7.39d'	7.41dd	6.89d		12.81s
<b>8h</b>	6.70s <sup>b,c)</sup>	6.86s	7.43d'	7.44dd	6.90d	3.92s	12.67s
<b>9g</b>	6.72s <sup>c)</sup>	6.57s	7.42d'	7.53dd	7.08d	3.87s	12.77s
<b>8g</b>	6.78s <sup>c)</sup>	6.90s	7.47d'	7.57dd	7.10d	3.86s 3.93s	12.63s

a)  $\delta$  values (400 MHz): d, doublet ( $J=8.5$  Hz); d', doublet ( $J=2.0$  Hz); dd, ( $J=8.5, 2.0$  Hz).

b) These signals were employed for the product analysis of **7f** and **10f**.

c) These signals were employed for the product analysis of **7g** and **10g**.

キシ基を有する**8g**および**8h**では8-位のプロトンシグナルが約0.3ppm低磁場に移動するため、Figure 2-5 (c)および(d)に示すように**8h**の8-位のプロトンのピークは**8g**の5'-位のプロトンと重なり、これらのシグナルを定量に用いることは困難である。一方、3-位のプロトンシグナルについて着目すると、このピークは $\delta$  6.63–6.78 ppmの範囲に現われ、それぞれの化合物の他のプロトンシグナルとは重ならない。これらの混合物においてもFigure 2-5 (e)に見られるように、それぞれ独立した一重線として現われている。従って、**7g**および**10g**の脱メチル反応生成物は、 $^1\text{H}$  NMRスペクトルにおける3-位のプロトンシグナルの積分値を用いることにより容易に定量できることがわかった。また**7g**の異性体である**7f**の脱メチル反応でも、**7g**の場合と同様にB環のメトキシ基も開裂を受け4種の生成物(**8f**、**8h**、**9f**、**9h**)の混合物が得られるが、3-位のプロトンシグナルはB環のそれと重なる部分があるため、これらの生成物の定量にはTable 2-1に示したプロトンシグナルを用いた。

**7g**の脱メチル反応の結果はFigure 2-6に示すように、**9g**の生成速度はこれまでの化合物と同様な傾向にあるが、B環の4'-メトキシ基の開裂も同時に進行するため、約5時間で最高収率60%を示した後、反応時間の延長とともに減少する。それに伴って4'-および7-位のメトキシ基が同時に開裂した**9h**の生成が2時間程度ですでに始まり、この生成

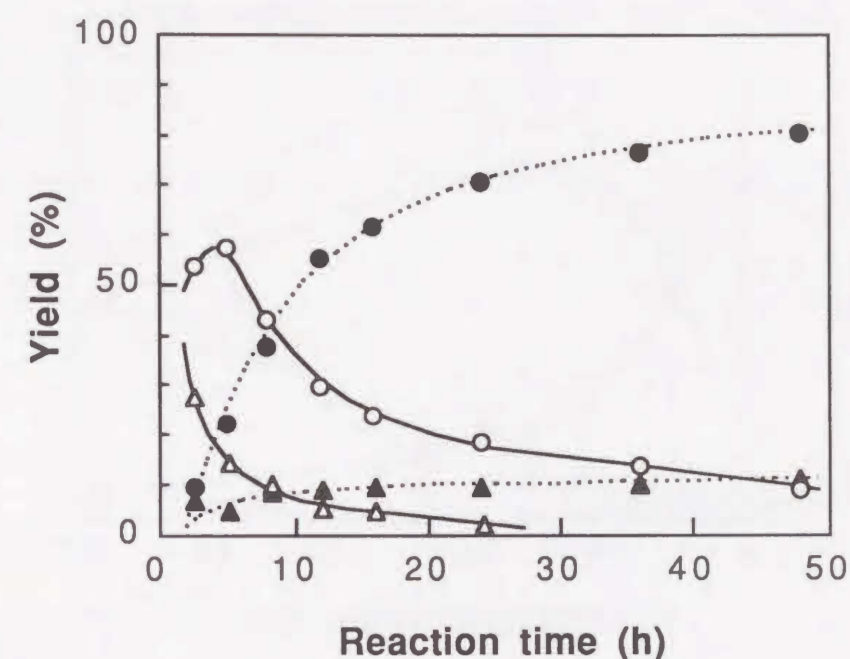


Figure 2-6. Time conversion of the demethylation of **7g** (100 mg) with anhydrous aluminum chloride (1.2 g) in acetonitrile (4 ml) containing water (4  $\mu\text{l}$ ) at 70°C: **8g**,  $\Delta$ ; **9g**,  $\circ$ ; **8h**,  $\blacktriangle$ ; **9h**,  $\bullet$ .

比は時間の増加とともに急速に高くなり、48時間では約80%に達した。この際、7-位のメトキシ基が未開裂のままでB環のメトキシ基が開裂した**8h**の生成も認められるが、このものの収率は48時間後でも約10%程度であった。**7f**の脱メチル反応についても**7g**の場合と同様に**8h**およびB環のメトキシ基も開裂した**9h**を生成したが、Figure 2-7に示すようにこれらの化合物、特に**9h**の生成速度は**7g**よりもかなり遅くなっている。このことは**7g**における4'-メトキシ基より**7f**における3'-メトキシ基が開裂を受け難いことを示している。

一方、アセテート**10g**の脱メチル反応はFigure 2-8に示すように**7g**の場合と大きく異なり、**8h**の生成は全く見られず、また**9h**の生成もかなり抑制され、目的の**9g**が5時間で収率80%で得られている。このことは**10g**の3-アセトキシ基よりも6-アセトキシ基の開裂が速く、**7g**のヒドロキシ基のアセチル基による保護は6-イミノエステル化反応を抑制するだけでなく、3'-ヒドロキシ基に隣接する4'-メトキシ基の開裂を抑える効果があることを示す。**7f**のアセテート**10f**の脱メチル反応でも**10g**のそれと類似し、反応時



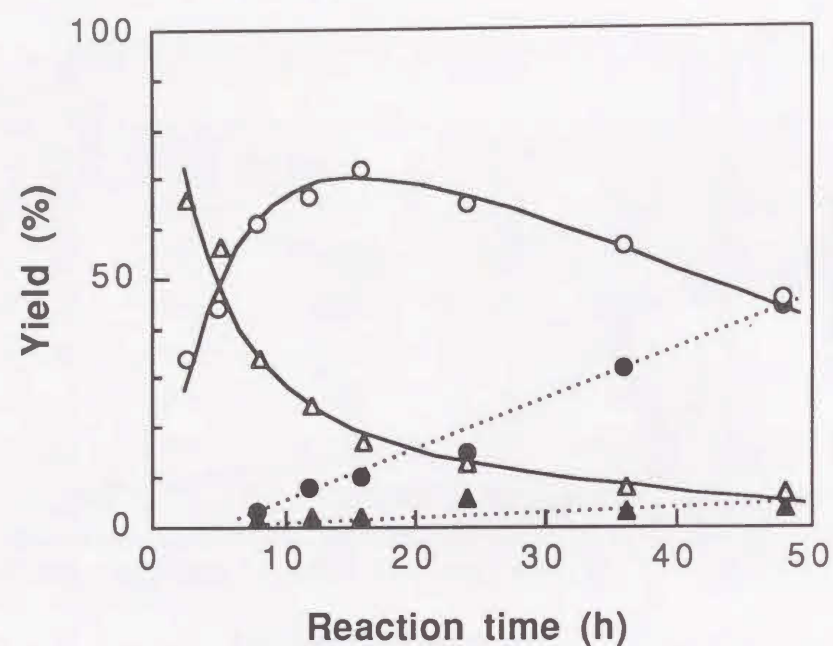


Figure 2-7. Time conversion of the demethylation of **7f** (100 mg) with anhydrous aluminum chloride (1.2 g) in acetonitrile (4 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8f**,  $\Delta$ ; **9f**,  $\bigcirc$ ; **8h**,  $\blacktriangle$ ; **9h**,  $\bullet$ .

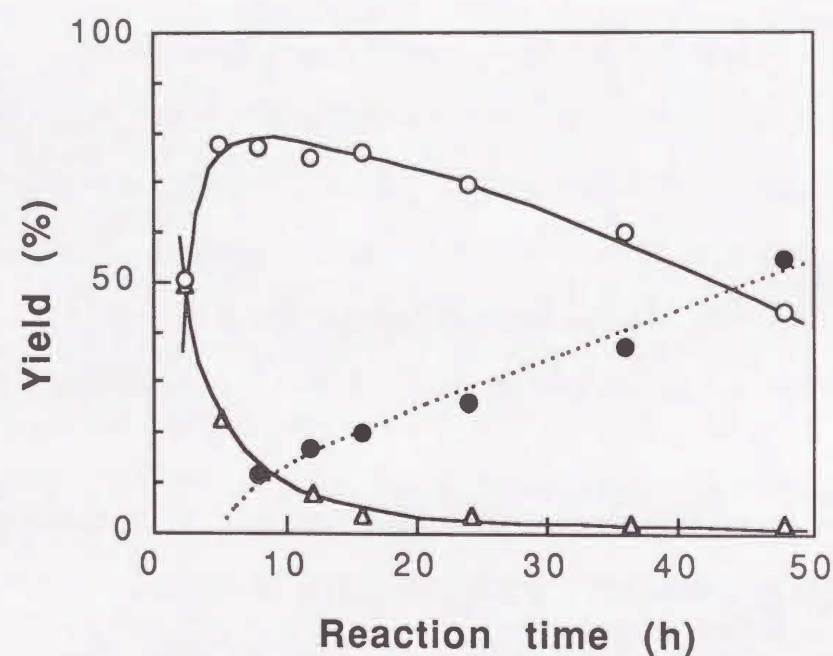


Figure 2-8. Time conversion of the demethylation of **10g** (100 mg) with anhydrous aluminum chloride (1.2 g) in acetonitrile (4 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8g**,  $\Delta$ ; **9g**,  $\bigcirc$ ; **9h**,  $\bullet$ .

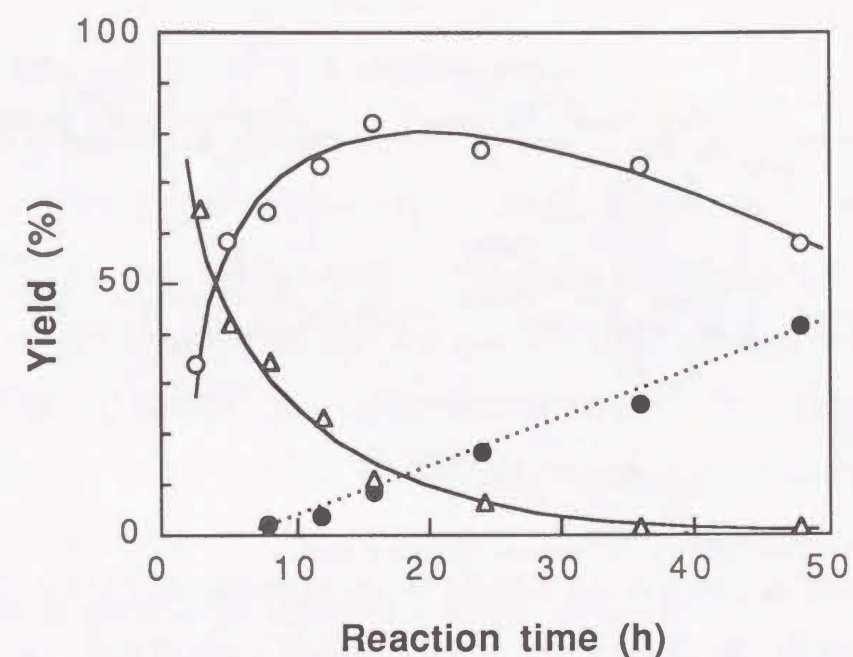
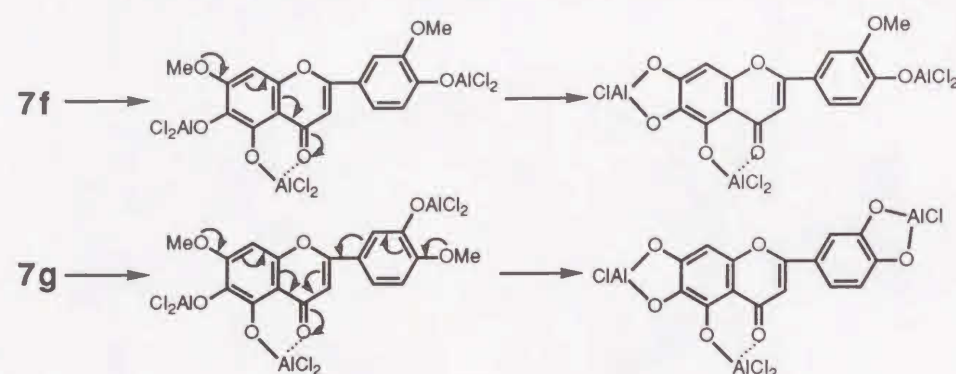


Figure 2-9. Time conversion of the demethylation of **10f** (100 mg) with anhydrous aluminum chloride (1.2 g) in acetonitrile (4 ml) containing water (4  $\mu$ l) at 70°C: **8f**,  $\Delta$ ; **9f**,  $\bigcirc$ ; **9h**,  $\bullet$ .

間約20時間で**9f**が80%程度の収率で得られる(Figure 2-9)。これらの結果は、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(**7**)のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応はScheme 2-2のように進行していることを支持し、またB環のヒドロキシ基のアセチル基による保護は、B環のメトキシ基の保護としても有用であることを示す。

この際、B環のメトキシ基は**7f**より**7g**(3'-位よりも4'-位)のほうが開裂を受けやすい理由としては次のように説明できる。すなわち、**7f**の場合Scheme 2-4に示すように、3'-位のメトキシカルボキシと4'-位のカルボニル基との間に共鳴関係は存在しないが、**7g**の場合、4'-位のメトキシカルボキシと4'-位のカルボニル基との間には共鳴関係があり、この共鳴によりメトキシカルボキシと炭素との間の結合が弱められるために、4'-メトキシ基の開裂が促進された結果であると考えられる。このことはまた7'-位のメトキシ基の開裂も、隣接するヒドロキシ基の影響だけでなく、7'-メトキシカルボキシと4'-カルボニル基との共鳴のために促進されていることを示す。





Scheme 2-4

以上の結果から、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類7およびそのアセテート10のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応は、Scheme 2-2に示した機構で進み、またB環に水酸基に隣接するメトキシ基を有する場合、この水酸基をアセチル基で保護することにより、そのメトキシ基の開裂を防ぐことができる。従って、アセテート10の脱メチル反応は、種々の5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の簡便な一般的合成法として広く利用できることがわかった。

## 2.3 実験

HPLCは日立635型を用い、検出は日立124型紫外-可視吸光分光器で行い、338nmでの吸収を観測した。固定相には日立ゲルNo.3011を用い、これを直径2.1mm、長さ500mmのステンレス製カラムに充填したものを使用した<sup>32)</sup>。移動相としてはメタノール、メチルエチルケトン、水の混合溶媒(10:1:1)を用いた。脱メチル化生成物の分離には固定相として日立ゲルNo.3019を、直径20mm、長さ600mmのガラス製カラムに充填したものを用い、移動相としてメタノールを使用した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは溶媒としてDMSO-*d*<sub>6</sub>を用い、Bruker 400型(400 MHz)にて測定した。この際テトラメチルシランを内部標準物質として、化学シフトは $\delta$ 値(ppm)で表した。

### 2.3.1 3,6-ジヒドロキシ-2,4-ジメトキシアセトフェノン

#### ピロガロールトリメチルエーテル

3 l三口フラスコにピロガロール 280 g (2.22 mol)および硫酸ジメチル 1000 g (7.92 mol)を入れておき、激しく攪拌しながらこの混合物に濃水酸化カリウム水溶液 [(水酸化カリウム 550 g (9.80 mol)を550 mlの水に溶解する)]を滴下する(この間反応物の温度は40℃以内に保つ)。滴下終了後、さらに2時間攪拌を続ける。内容物がアルカリ性であることを確認し、エーテル抽出する。抽出液は5%水酸化カリウム水溶液にて数回洗浄後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。エーテルを留去後、残留物を減圧蒸留する。収量330 g (88%)。bp 124℃ (18 mmHg)。

#### 2,6-ジメトキシ-*p*-ベンゾキノン

3 l三口フラスコにピロガロールトリメチルエーテル 168 g (1.0 mol)、比重1.2の硝酸 775 ml (市販の濃硝酸を同体積の水で希釈する)、エタノール 775 mlおよび少量の亜硝酸ナトリウムを入れ、室温で激しく攪拌する。徐々に内容物の温度が上昇し、激しい気泡を伴い反応が開始する(この際、黄色結晶の析出と多量の二酸化窒素が発生するので、このガスをアスピレーターにてトラップする。また、内容物の温度が50℃を越えないように水冷する)。反応が収まり内容物の温度が47℃に下がれば水浴を外し、さらに2時間攪拌を続ける。ヌッチェを用いて沈殿物をろ過し、水洗後、メタノールおよび酢酸エチルにて充分洗浄するこのものはほとんどの溶媒に難溶であるため、再結晶は行なわない。粗収量128g (74%)。なお、酢酸エチル洗液から副生成物である3,4,5-トリメトキシニトロベンゼンが得られる。

#### 2,6-ジメトキシヒドロキノン

1 lナス型フラスコに2,6-ジメトキシ-*p*-ベンゾキノン 150 g (0.89 mol)、ラネーニッケル (20 gのAl-Ni合金を20%水酸化ナトリウム水溶液を用いて展開したもの)およびメタノール 600 mlを加え、懸濁状態のまま水素気流下に振盪する。理論量(約20l)の水素を吸収させたところで、触媒をろ別する。ろ液を濃縮すると粗製のヒドロキノンを得る。



このものは空気酸化を受け易いので、それ以上の精製はせず次の反応に用いる。

#### 1,4-ジアセトキシ-2,6-ジメトキシベンゼン

粗製のヒドロキノンに無水酢酸 350 ml (3.71 mol) およびピリジン 15 ml (0.19 mol) を加え、100℃で1時間加熱する。反応混合物に少しずつ水を加えて無水酢酸を分解すると、結晶が析出する。この結晶をろ過、水洗し、メタノールから再結晶する。収量 161 g (71%)(2,6-ジメトキシ-*p*-ベンゾキノンより)。

#### 3,6-ジヒドロキシ-2,4-ジメトキシアセトフェノン

10個の200 ml三角フラスコにそれぞれ1,4-ジアセトキシ-2,6-ジメトキシベンゼン 25.4 g (0.10 mol) および無水塩化アルミニウムのニトロベンゼン溶液[塩化アルミニウム 13.3 g (0.10 mol) を50 mlのニトロベンゼンに溶解する]を入れ、100℃での油浴上で10分間加熱する。反応混合物を氷-濃塩酸中に注ぎ込み、反応を停止する(残りの9個についても同様な操作を行ない、ここで全てを合わせる)。生成物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液は10%水酸化カリウム水溶液で洗浄する。濃塩酸を用いて洗浄液を直ちに酸性化し、析出した結晶をろ過する。この粗結晶を酢酸エチル-メタノールから再結晶し、第一結晶を得る。この母液を濃縮後、残留物をメタノール中、6N 塩酸とともに1時間還流する。その後、水を加え、減圧下にメタノールを留去し、析出した結晶をろ過、メタノールから再結晶すると、第二結晶を得る。合計収量 134 g (63%)。

#### 2.3.2 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7)

##### 6-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシ-3-メトキシメトキシアセトフェノン

3,6-ジヒドロキシ-2,4-ジメトキシアセトフェノン 5 g (23.6 mmol) を塩化メチレン 100 ml に懸濁させ、先に *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 13 ml (74.6 mmol)、続いて塩化メトキシメチル 5 ml (65.9 mmol) を加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物を氷-10%塩酸で2回洗浄後、水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、続いて濃縮する。ここで得られた粗製のメトキシメチル化物は、そのまま次の反応に用いる。

##### 6-アロイルオキシ-2,4-ジメトキシ-3-メトキシメトキシアセトフェノン

粗製の上記6-ヒドロキシアセトフェノンに先にピリジン 30 ml (372 mmol)、続いて安息香酸塩化物 (45.0 mmol) を加え、70℃で30分間加熱する。反応混合物に氷および濃塩酸を加え反応を停止する。この混合物を酢酸エチルで抽出し、氷-10%塩酸で数回洗浄後、水洗し、2%炭酸カリウム水溶液にて洗浄する。最後に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に酢酸エチルを留去し、粗製のベンゾエートを得る。このものはそのまま次の反応に用いる。

##### ω-アロイル-6-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシ-3-メトキシメトキシアセトフェノン

上記粗製のベンゾエートをピリジン 30 ml (371 mmol) に溶解し、この溶液に粉碎した水酸化カリウム 12 g (214 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌する。反応混合物に水を加え、氷-濃塩酸中に注ぎ込む。これを酢酸エチルで抽出し、抽出液は2%炭酸カリウム水溶液にて数回洗浄後、水洗する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に酢酸エチルを留去する。得られた残留物をクロロホルム-メタノールから再結晶すると、ジケトンを得る。

##### 6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン (7)

ジケトン (4.2 mmol) に酢酸 25 ml および少量の濃硫酸 (0.2 ml) を加え、60℃で30分間加熱する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml および水を加え、反応を停止する。これをしばらく冷却し、析出した結晶をろ過する。粗結晶を水洗後、メタノールから再結晶すると6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン (7) を得る。

##### 6-アセトキシ-5,7-ジメトキシフラボン (10)

6-ヒドロキシフラボン (5.0 mmol) を、ピリジン 1 ml (12.4 mmol) および無水酢酸 10 ml (106 mmol) とともに100℃で30分間加熱する。冷却後、水を加えると結晶が析出する。これをろ取、水洗後、クロロホルム-メタノールから再結晶すると、アセテート 10 を得る。



**Table 2-2.** Molar Extinction Coefficients at 338 nm for the 5,6-Dihydroxy-7-methoxyflavones (**8**) and 5,6,7-Trihydroxyflavones (**9**)

Compd	b	c	d	m	n
<b>8</b>	26300	26200	22900		
<b>9</b>	16500	16500	13000	16500	16200

### 2.3.3 脱メチル反応

#### 脱メチル反応生成物の分析方法

直径18 mm、長さ150 mm試験管に、フラボン類**7**もしくは**10**を入れ、30%無水塩化アルミニウム-アセトニトリルに溶解する。これに塩化カルシウム管を付け、70℃の恒温油浴中で加熱する。決められた時間後に反応液から約0.1–0.2 mlのサンプルを採取し、2%塩酸を加えた後、60–70℃の湯浴にて20–30分間加熱する。この混合物を液層が無色になるまで冷蔵庫中で冷却する。分離してきた結晶をろ取、水洗し、メタノール(3 ml)および10%塩酸とともに2–3時間還流する。**7b–7d**およびそのアセテート**10b–10d**の脱メチル反応においては、この溶液をそのまま(あるいは濃縮したものを)HPLCにて分析した。生成物の組成は、クロマトグラムのピーク面積値をそれぞれの化合物のモル吸光係数(Table 2-2)で補正した値から求めた。

**7f**、**7g**そしてアセテート**10f**、**10g**の脱メチル反応においては、脱メチル生成物のメタノール性塩酸による加水分解液を濃縮し、水を加え、水層が無色になるまで冷蔵庫中で冷却する。分離してきた結晶をろ過、水洗後、乾燥する。この結晶を<sup>1</sup>H NMR装置にて分析し、生成物の組成はTable 2-1に示した芳香族水素のシグナルのピーク面積から算出した。

#### 3',5,6,7-テトラヒドロキシ-4'-メトキシフラボン(**9g**)

アセテート**10g** 190 mgを水(5 μl)を含む30%(w/v)無水塩化アルミニウム-アセトニトリル 5 mlに溶解し、70℃で12時間加熱する。5%塩酸(5 ml)を加え、メタノールに溶解し、2–3時間還流する。この溶液を減圧下に濃縮し、水を加え、一夜冷蔵庫中で

冷却する。分離してきた結晶をろ取、水洗後、メタノールから再結晶すると**9g**を得る。

収量70 mg (50%)。mp 252–253℃。

UV λ <sub>max</sub> nm (EtOH)	283 (4.21)	347 (4.31)
(EtOH–AlCl <sub>3</sub> )	295 (4.24)	370 (4.24)
(EtOH–AcONa)	277 (4.25)	324 (4.07) 366 (4.22)

この再結晶ろ液をHPLCにて分取し、**9g** (40 mg, 29%)、**8g** (9 mg, 6%)、**9h** (6 mg, 4%)を得る。テトラアセテート：mp 250–251℃ (クロロホルム–メタノール)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.31 (s, 9H, OAc × 3), 2.41 (s, 3H, OAc), 3.86 (s, 3H, OMe), 6.58 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.00 (d, 1H, C<sub>5</sub>-H, *J*=9 Hz), 7.41 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 7.49 (d, 1H, C<sub>2</sub>-H, *J*=2.5 Hz), 7.66 (dd, 1H, C<sub>6</sub>-H, *J*=2.5, 9 Hz)

**10g**はWolfら<sup>40)</sup>によって単離が報告されているが、その物理的性質については述べられていない。

#### 10dの脱メチル反応と生成物の同定

アセテート**10d** 1gを30%無水塩化アルミニウム-アセトニトリル20 mlに溶解し、70℃で48時間加熱する。反応物を2%塩酸にて処理する。析出した結晶をろ過、水洗後、メタノールから再結晶すると**9d**<sup>24)</sup>を得る。この再結晶ろ液をHPLCにて分取することにより、次の3つの脱メチル生成物を得た。

#### 4',5,6,7-テトラヒドロキシ-3',5'-ジメトキシフラボン(**9m**)

収量 65 mg (8%)。mp 290–292℃ (メタノール–水)

UV λ <sub>max</sub> nm (EtOH)	284 (4.16)	360 (4.31)
(EtOH–AlCl <sub>3</sub> )	303 (4.15)	379 (4.45)
(EtOH–AcONa)	321 (4.06)	377 (4.23) 403 (4.22)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.90 (s, 6H, OMe × 2), 6.66 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 6.85 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.27 (s, 2H, C<sub>2</sub>,6'-H), 12.81 (s, 1H, C<sub>5</sub>-OH)

#### 9mのアセテート

mp 259–261℃ (クロロホルム–メタノール)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.33 (s, 9H, OAc × 3), 2.42 (s, 3H, OAc), 3.87 (s, 6H, OMe × 2),



6.55 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.02 (s, 2H, C<sub>2',6'</sub>-H), 7.46 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H)

3',4',5,6,7-ペンタヒドロキシ-5'-メトキシフラボン(9n)

収量 34 mg (4%)。mp 234–235°C (メタノール–水)

UV  $\lambda_{\max}$  nm (EtOH) 282 (4.13) 360 (4.31)  
(EtOH–AlCl<sub>3</sub>) 301 (4.12) 383 (4.40)  
(EtOH–AcONa) 375 (4.22) 400sh (4.22)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  3.90 (s, 3H, OMe), 6.58 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 6.77 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H),  
7.16 (s, 2H, C<sub>2',6'</sub>-H), 12.82 (s, 1H, C<sub>5</sub>-OH)

9nのペンタアセテート

mp 284–286°C (クロロホルム–メタノール)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  2.30 (s, 12H, OAc  $\times$  4), 2.41 (s, 3H, OAc),  
6.55 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.24 (s, 2H, C<sub>2',6'</sub>-H), 7.45 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H)

3',4',5,5',6,7-ヘキサヒドロキシフラボン(9o)

収量 15 mg (2%)

### 第3章 5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の合成<sup>41)</sup>

#### 3.1 緒論

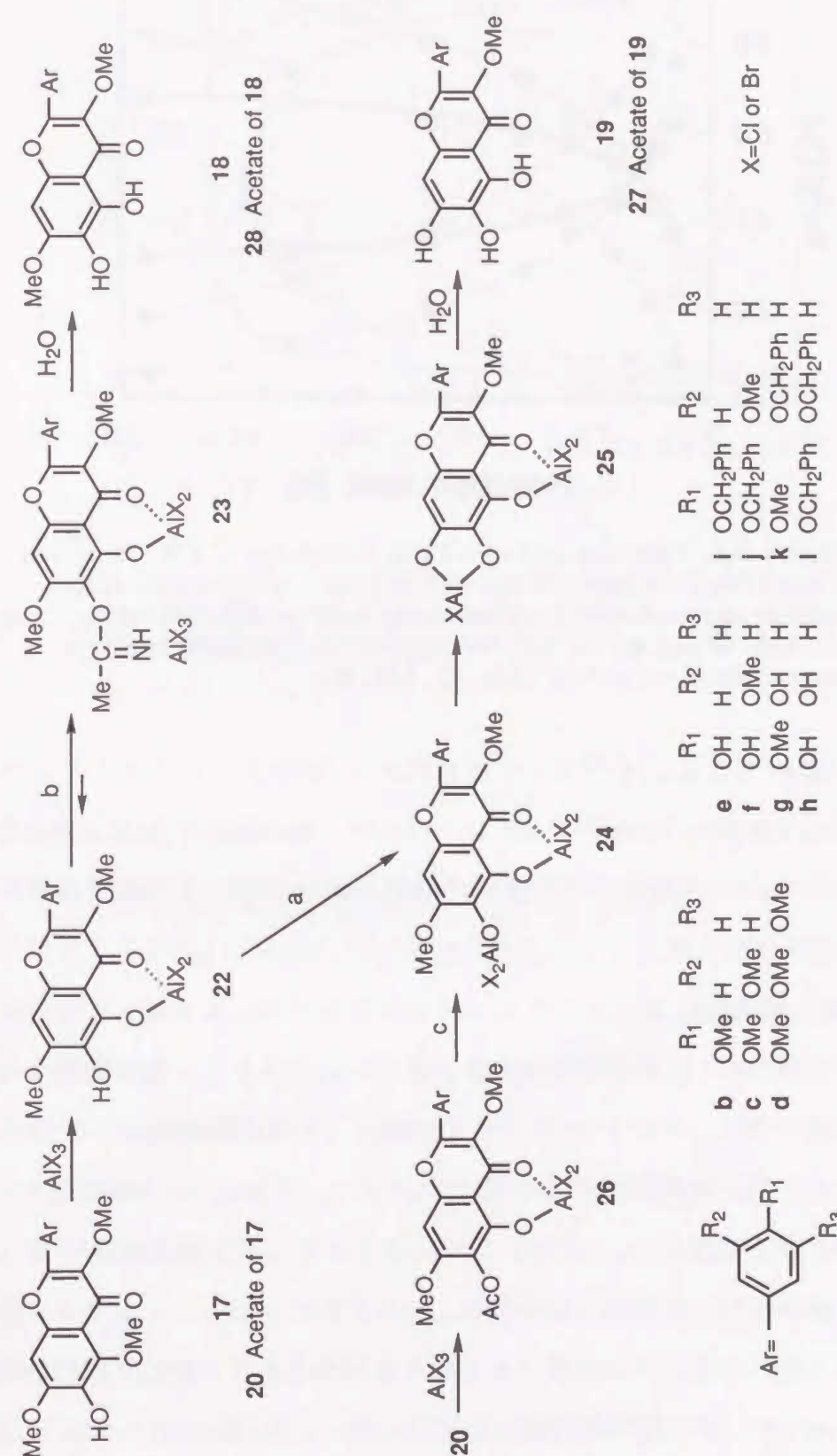
前章において、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(7)のアセテート10の5-および7-位のメトキシ基は、アセトニトリル中、無水塩化アルミニウムにより選択的に開裂を受け、対応する5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(9)が高収率で得られるということ述べた<sup>30)</sup>。また、3,5,6,7-テトラメトキシフラボン類の5-位のメトキシ基は、3-位のメトキシ基を開裂することなく開裂されることも知られている<sup>26)</sup>。これらの結果は、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)またはその脱メチル化生成物である5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(18)の脱メチル反応によって5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン(19)が容易に合成できることを示している。一方、数種のこれらフラボン19が天然にアグリコンまたはグリコシドとして存在することが報告されているが<sup>42-45)</sup>、19の性質は充分解明されておらず、また19とこれらの異性体間の性質の差は小さく、提案されている構造も必ずしも正しくない。例えば、Wagnerらはquercetagenin 3,3'-および3,4'-ジメチルエーテル(4',5,6,7-テトラヒドロキシ-3,3'-ジメトキシフラボン、3',5,6,7-テトラヒドロキシ-3,4'-ジメトキシフラボン)と推定されている天然フラボン<sup>42)</sup>の構造解明を目的として、これらのフラボンを3,4,6-トリヒドロキシ-2,ω-ジメトキシアセトフェノンからAllan-Robinson反応<sup>30)</sup>を利用して合成し、天然フラボン類の構造をそれぞれquercetagenin 3,7-ジメチルエーテル(3',4',5,6-テトラヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン)およびaxillarin(3',4',5,7-テトラヒドロキシ-3,6-ジメトキシフラボン)と訂正している<sup>47)</sup>。この研究におけるAllan-Robinson反応は19の合成法として有用であると考えられる。しかし、原料アセトフェノンが得難く、また縮合時の収率も低いために一般的合成法として利用することは困難であり、これらのフラボンの構造確認のみならず、利用研究のためにも簡便な合成方の開発が望まれる。このような観点から、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)およびそれらのアセテート20の脱メチル反応について検討し、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラ



ボン類(19)の簡便な合成法を確立するとともに、これらの一般的性質を明らかにした。併せて、天然フラボン<sup>43,44)</sup>に該当する化合物については、その同定も行なった。

### 3.2 結果と考察

6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応は、対応する5,6-ジヒドロキシフラボン類と5,6,7-トリヒドロキシフラボンが混合物として得られるが、それらのアセテートの脱メチル反応では、主生成物として対応する5,6,7-トリヒドロキシフラボン類が高収率で得られる<sup>30)</sup>。また、3,5,6,7-テトラメトキシフラボン類の脱メチル反応においては5-位のメトキシ基の開裂が容易なために、3-位のメトキシ基を開裂することなく対応する5-ヒドロキシフラボン類が、定量的に得られることが知られている<sup>26)</sup>。これらの結果は、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)もしくは5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(18)およびそれらのアセテート(20および28)の脱メチル反応も、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類およびそれらのアセテートの脱メチル反応と同様に、Scheme 3-1に示した経路で進行することを示唆している。一般にカルボニル基に隣接する5-あるいは3-メトキシ基の開裂は、塩素原子よりソフトな塩基である臭素原子を持つ臭化アルミニウムのほうが塩化アルミニウムより速い<sup>38)</sup>。この理由の一つは次のように考えられる。アルミニウムはハードな酸であり、臭化物イオンの脱離によって生じるアルミニウム-酸素結合の形成が、塩化物イオンの脱離によって生じるそれよりも容易になるためと考えられる。このことはScheme 3-1の6-ヒドロキシ3,4',5,7-テトラメトキシフラボン(17b)の脱メチル反応において、臭化アルミニウムの使用はアルミニウム錯体22への脱メチル反応を促進するだけでなく、22の6-ヒドロキシ基とのアルミニウム錯体24への形成反応(path a)も促進され、その結果としてイミノエステル化反応(path b)が抑制されることを示唆する。すなわち、B環のメトキシ基の開裂を受け難い17bまたは18bのアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応は18bと19bの混合物となるが、無水臭化アルミニウムを用いて反応を行えば19bが主生成物として得



Scheme 3-1



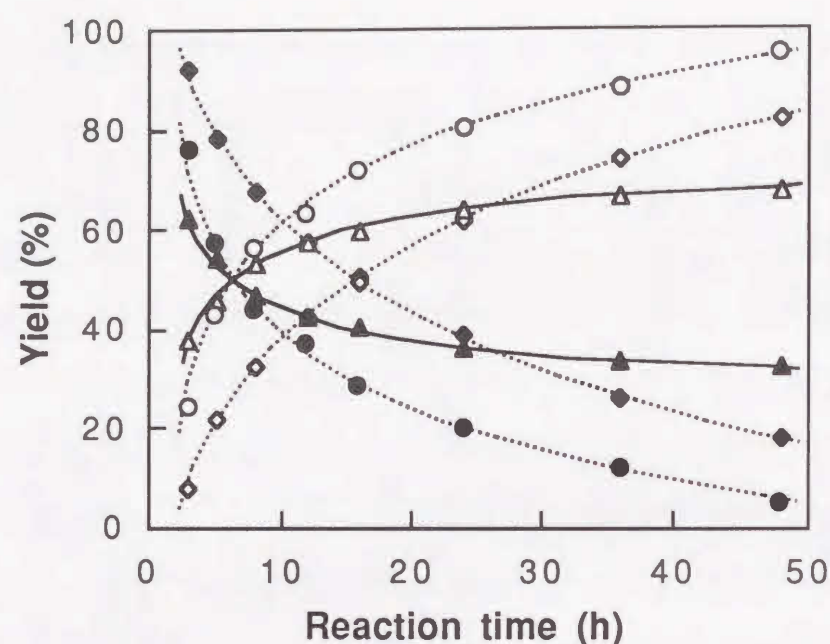


Figure 3-1. Time conversion of the demethylation of **17b** (—) and its acetate **20b** (···) (each 100 mg) with 30% (w/v) anhydrous aluminum chloride in acetonitrile (3 ml) containing water (6  $\mu$ l) at 70°C (**19b**,  $\circ$  and  $\triangle$ ; **18b**,  $\bullet$  and  $\blacktriangle$ ) and 10% (w/v) anhydrous aluminum bromide in acetonitrile (5 ml) at 50°C (**19b**,  $\diamond$ ; **18b**,  $\blacklozenge$ ).

られることが期待できる。そこで、6-ヒドロキシ-3,4,5,7-テトラメトキシフラボン (**17b**)およびそのアセテート**20b**のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムおよび無水臭化アルミニウムによる脱メチル反応を最初に検討した。その時間追跡の結果を Figure 3-1および3-2に示す。

**17b**の30%(w/v)無水塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応は予想通り約24時間で停止し、5-および7-メトキシ基は3-位のメトキシ基を開裂することなく選択的に開裂を受け、対応する5,6-ジヒドロキシフラボン類(**18b**)および5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(**19b**)の混合物を生成した。また、アセテート**20b**の脱メチル反応は時間の増加とともに進行し、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(**19b**)が主生成物として得られた(Figure 3-1)。このような挙動は、6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類(**7**)およびそれらのアセテート**10**の脱メチル反応と同様であり、**17b**および**20b**の脱メチル反応もScheme 3-1に示した経路で進行し、アセテート**20**の脱メチル反応が5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類(**19**)の一般的合成法として適用できることを示して

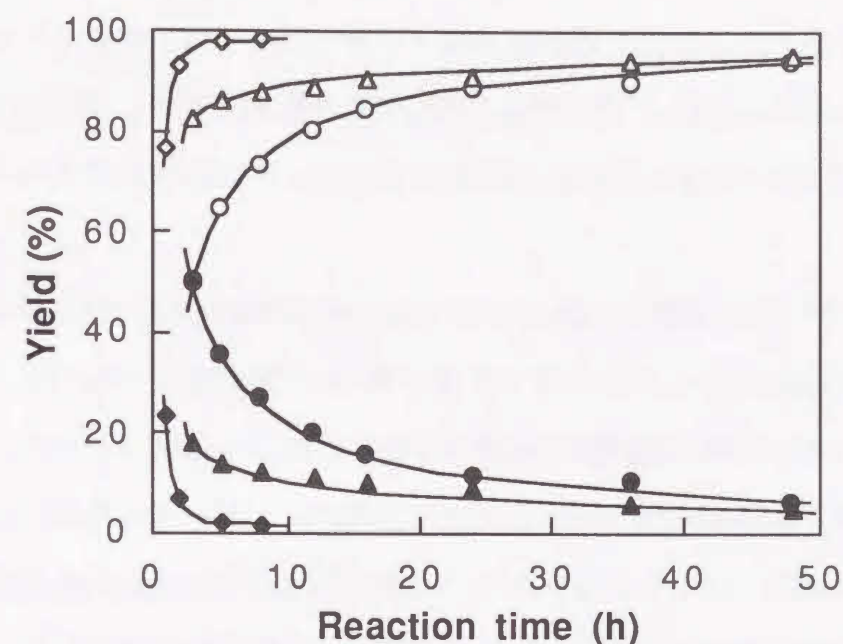


Figure 3-2. Time conversion of the demethylation of **17b** (100 mg) with 10% (w/v) anhydrous aluminum bromide in acetonitrile (5 ml at 50°C; **19b**,  $\circ$  and **18b**,  $\bullet$ ; 5 ml at 70°C; **19b**,  $\triangle$  and **18b**,  $\blacktriangle$ ; 15 ml at 70°C; **19b**,  $\diamond$  and **18b**,  $\blacklozenge$ ).

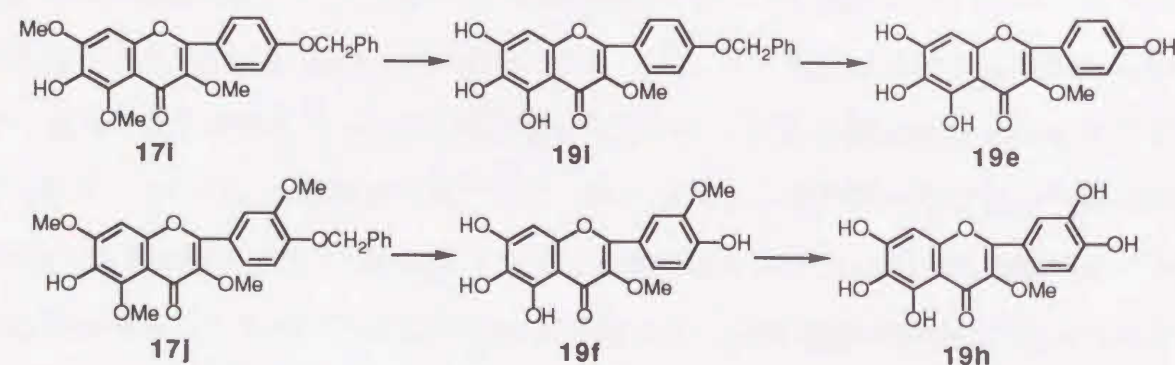
いる。

一方、Figure 3-2に示すように、アセテート**20b**の50°Cでの無水臭化アルミニウムによる脱メチル反応は反応時間の増加とともに進行し、無水塩化アルミニウムの70°Cでの反応と類似しているが、**19b**の生成速度は塩化アルミニウムの場合よりも低くなっている。このことは6-アセチル基と臭化アルミニウムとの交換反応は塩化アルミニウムより遅いことを示し、臭化アルミニウムを用いる優位さは見られない。しかし、6-ヒドロキシフラボン類**17b**の50°Cでの無水臭化アルミニウムによる脱メチル反応は、Figure 3-2に示すように塩化アルミニウムでの反応よりも著しく促進され、3-および4-位のメトキシ基を開裂することなく**19b**が48時間で90%以上の収率で得られた。また、この反応は温度の上昇によって速められ、70°Cでは10時間反応は終了している。さらに、試薬量の増加は反応をさらに促進するとともに**19b**の生成比を増加させ、約8時間でほとんど単一の**19b**を生じた。この結果は**19**の合成するためにはアセテート**20**に導いた後、アセトニトリル中、無水塩化アルミニウムで脱メチル反応を行うよりも、B



環の置換基に影響がなければ臭化アルミニウムを用いて、6-ヒドロキシフラボン類17を直接脱メチル化する方法がより簡便であることを示している。そこで、他の6-ヒドロキシフラボン類のアセトニトリル中、無水臭化アルミニウムによる脱メチル反応について検討した。

B環にヒドロキシ基を持たない17cおよび17dの脱メチル反応は17bの場合と同様に進行し、対応する5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(19)が高収率で得られた。17dの様にB環に隣接する3つのメトキシ基を持つ6-ヒドロキシフラボン類、およびそのアセテートの塩化アルミニウムによる脱メチル反応は、B環のメトキシ基も開裂した化合物を副生するが、臭化アルミニウムを用いた場合にはこのような化合物の生成は確認できなかった。一方、本脱メチル条件下ではベンジルオキシ基も容易に開裂を受けるため、B環にベンジルオキシ基を有する5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(19)には適用できなかった。例えばScheme 3-2に示すように、4'-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン(17i)の脱メチル反応では19iが少量得られるのみで、4',5,6,7-テトラヒドロキシフラボン(19e)が主生成物として得られ、また4'-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシ-3,3',5,7-テトラメトキシフラボン(17j)からは19fを経由して3',4',5,6,7-ペンタヒドロキシ-3-メトキシフラボン(19h)が得られた。このことはB環のヒドロキシ基に隣接するメトキシ基も容易に開裂されることを示し、臭化アルミニウムによる脱メチル反応ではB環の置換基が開裂を受け難い17b、17c、17dのような5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の合成に限られる。そこで、B環にヒドロキシ基に隣接するメトキシ基を持つ6-ヒ



Scheme 3-2

ドロキシフラボン(17f、17g)のアセテート20f、20gのアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応を検討した。その結果、いずれの場合も反応はB環のメトキシ基をほとんど開裂することなく進行し、それぞれ対応する19f、19g高収率で得ることができた。

以上の結論はアセテート20のアセトニトリル中、無水塩化アルミニウムによる脱メチル反応は、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類(19)の一般的合成法として適用できることを示している。しかし、B環にヒドロキシ基に隣接するメトキシ基を有しない19の合成においては、6-ヒドロキシフラボン類(17b-d、17iおよび17l)の10%(w/v)無水臭化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応がより簡便である。実際に19の合成を行なう場合、原料として17あるいは18の純化合物を用いるよりも、これらの混合物あるいはそのアセテートの混合物を用いた方がより簡便である。3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノンのAllan-Robinson反応は17を主生成物として与えるが、反応条件により17の5-位のメトキシ基の開裂も進行し、18を副生するからである。

### 3.3 5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類(19)のスペクトル特性と天然フラボン類の同定

5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類(19)およびそれらのアセテート27の<sup>1</sup>H NMRスペクトルデータをTable 3-1に示す。19のDMSO-*d*<sub>6</sub>中およびそれらのアセテートのCDCl<sub>3</sub>中でのC<sub>8</sub>-プロトンシグナルは、それぞれδ 6.50–6.60およびδ 7.39–7.45ppmの範囲に現われ、この値は3-位にヒドロキシ基を持たない5,6,7-トリヒドロキシフラボン類(9)<sup>24,30)</sup>のそれとよく類似している。さらに19のC<sub>8</sub>-プロトンの化学シフトは対応する9と比較して、その相違は0.1ppm以内である。これと類似した現象はそれらのアセテート27と10との間にも見られるが、27のC<sub>2</sub>-およびC<sub>6</sub>-プロトンの化学シフトは、3-位のメトキシ基の影響のために、10よりも0.2–0.6 ppm低磁場側に現われている。

フラボン類 19のUVスペクトルにおいて、Band IおよびBand IIはそれぞれ 346–360



Table 3-1. <sup>1</sup>H NMR Data for 5,6,7-Trihydroxy-3-methoxyflavones (19) in DMSO-*d*<sub>6</sub> and Their Acetates (27) in CDCl<sub>3</sub>

Compd	Aromatic H				OMe	OH or OAc
	C <sub>8</sub> -H	C <sub>3</sub> -H	C <sub>5</sub> -H	C <sub>2</sub> -H	C <sub>6</sub> -H	
19b	6.55s	7.10d (2H)	—	8.01d (2H)	3.80s 3.85s	12.46s
19c	6.59s	—	7.12d	7.62d' 7.66dd	3.82s 3.85s (6H)	12.46s
19d	6.60s	—	—	7.33s (2H)	3.77s 3.83s 3.87s (6H)	12.37s
19e	6.54s	6.92d (2H)	—	7.91d (2H)	3.78s	12.56s
Nat. 19e <sup>a,44</sup>	6.50s	6.90d (2H)	—	7.95d (2H)	3.84s	
19f	6.57s	—	6.95d	7.63d' 7.56dd	3.80s 3.86s	12.49s
19g	6.52s	—	7.10d	7.53d' 7.54dd	3.78s 3.85s	12.47s
19h	6.50s	—	6.90d	7.53d' 7.43dd	3.78s	12.51s
Nat. 19h <sup>b,43</sup>	6.28s	—	6.65d	7.39bs 7.41d	3.78s	
27b	7.42s	6.99d (2H)	—	8.02d (2H)	3.78s 3.86s	2.31s (6H) 2.44s
27c	7.43s	—	6.95d	7.64d' 7.69dd	3.76s 3.94s (6H)	2.33s (6H) 2.45s
27d	7.43s	—	—	7.32s (2H)	3.80s 3.92s (9H)	2.32s (6H) 2.45s
27e	7.41s	7.21d (2H)	—	8.05d (2H)	3.80s	2.32s (9H) 2.44s
27f	7.42s	—	7.14d	7.71d' 7.65dd	3.80s 3.89s	2.32s (9H) 2.45s
27g	7.45s	—	7.08d	7.81d' 8.03dd	3.80s 3.92s	2.33s 2.37s 2.35s 2.47s
27h	7.39s	—	7.29d	7.87d' 7.95dd	3.80s	2.31s (12H) 2.45s

s, Singlet; d, doublet (*J*=8.5–9.0 Hz); d', doublet (*J*=2.5 Hz); dd, double doublet (*J*=8.5, 2.5 Hz).

a) Reported data for the trimethylsilyl ether in CCl<sub>4</sub>.

b) Measured in CCl<sub>4</sub>; the data seem to be those for its trimethylsilyl ether although the description is not shown.

Table 3-2. UV Spectral Data for 5,6,7-Trihydroxy-3-methoxyflavones (19)<sup>a)</sup>

Compd		λ <sub>max</sub> nm (log ε)	
19b	EtOH	278 (4.35)	349 (4.23)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	297 (4.31)	372 (4.39)
	EtOH – AcONa	275 (4.37)	366 (4.25)
19c	EtOH	278 (4.29)	356 (4.27)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	258 (4.20)	288 (4.20)
	EtOH – AcONa	275 (4.31)	367 (4.27)
19d	EtOH	279 (4.33)	355 (4.20)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	297 (4.25)	374 (4.37)
	EtOH – AcONa	272 (4.31)	367 (4.25)
Nat. 19d <sup>44)</sup>	MeOH	279 (4.27)	346 (4.33)
	MeOH – AlCl <sub>3</sub>	297 (4.29)	374 (4.41)
	MeOH – AcONa	275 (4.34)	367 (4.27)
19e	EtOH	281 [0.9]	340 [1.0]
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	302 [0.8]	375 [1.0]
	EtOH – AcONa	285 [1.2]	342 [1.0]
19f	EtOH	278 (4.24)	360 (4.29)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	262 (4.18)	291 (4.18)
	EtOH – AcONa	277 (4.23)	313 (4.10)
19g	EtOH	277 (4.26)	356 (4.27)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	263 (4.20)	291 (4.21)
	EtOH – AcONa	277 (4.28)	325 (4.14)
19h	EtOH	278 (4.18)	357 (4.32)
	EtOH – AlCl <sub>3</sub>	266 (4.17)	289 (4.16)
	EtOH – AcONa	276 (4.23)	372 (4.23)
Nat. 19h <sup>44)</sup>	MeOH	258 [0.9]	270sh
	MeOH – AlCl <sub>3</sub>	274 [1.1]	305 [0.5]
	MeOH – AcONa	260 [1.3]	374 [1.0]

sh, Shoulder

a) Numbers in square brackets denote relative absorptivities from the literature



nmおよび277–279nmと狭い範囲に現われ、特にB環上に同じ置換パターンを持つフラボン類(19bおよび19e, 19c, 19f, 19gおよび19h)はそれぞれお互いに非常に類似した吸収パターンを示している。それらのBandは塩化アルミニウムや酢酸ナトリウムの添加により、特徴的なシフトを示す(Table 3-2)。すなわち、塩化アルミニウムの添加によりBand Iは約20nm、Band IIは約10nm深色的にシフトしており、この結果は隣接する2つのヒドロキシ基あるいは5-ヒドロキシ基の存在を示し、酢酸ナトリウムの添加によりBand Iは約10nm深色的にシフトしていることは、7-ヒドロキシ基の存在を示している<sup>48)</sup>。また、一般に4'-位にヒドロキシ基が存在しても、酢酸ナトリウムの添加によりBand Iが深色シフトすることが知られているが<sup>48)</sup>、19は他のフラボン、例えば5,7-ジヒドロキシ-3,6-ジメトキシフラボン類などとは異なり、明瞭なシフト効果は見られなかった。このような現象は5,6,7-トリヒドロキシフラボン類においても見られ、それらの吸収パターンは対応する5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類19と類似している。これらの結果は、UVスペクトル法による天然フラボン類の構造決定には、細心の注意が必要である。今回合成した19fおよび19gはWagnerらにより合成されたフラボン類<sup>47)</sup>と一致するものであり、これらのスペクトルデータを比較すると、その<sup>1</sup>H NMRスペクトルはよく一致したが、UVスペクトルでは完全には一致しなかった(Table 3-2)。この理由は、彼らの方法ではフラボン類は低収率でしか得られず、十分に精製できなかったためであと考えられる。

数種のフラボン類がBohmら<sup>43)</sup>によって*Chrososplenium tetrandrum*から、またUlubelenら<sup>44)</sup>によって*Neuroleana oaxacana*からグリコシドあるいはアグリコンとして単離され、それらのアグリコンの構造はそのスペクトルデータに基づいて、19eおよび19hと推定されている。*N. oaxacana*から単離された天然フラボン19eのトリメチルシリルエーテルのCCl<sub>4</sub>中での<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、19eのDMSO-*d*<sub>6</sub>中でのそれと一致し(Table 3-1)、UVスペクトルデータにおいても酢酸ナトリウムの添加した極大長波は合成品と異なるが、メタノール中および塩化アルミニウムを添加したデータはよく一致している(Table 3-2)。これらの結果は、天然フラボンが4',5,6,7-テトラヒドロキシ-3-メ

トキシフラボン(19e)であることを示している。また19hは7-グルコシドおよび6-グルコシドとしてそれぞれ*N. oaxacana*および*C. tetrandrum*から単離されている。前者のアグリコンのUVスペクトルデータは合成品のそれとは一致せず(Table 3-2)、またシフト試薬を添加したUVスペクトルデータにも一致しない。後者のアグリコンの融点(218–220℃)は、合成フラボンの融点(283–285℃)よりも著しく低く、またこの天然フラボンの<sup>1</sup>H NMRスペクトルではそのC<sub>8</sub>-プロトンシグナルは $\delta$  6.28に現われ、これは7-位にヒドロキシ基を持つ5,6,7-三酸素置換フラボン類と比較して高磁場側である。これらの結果は、提案された天然物の構造に疑問が持たれることを示す。しかし文献記載のデータは少なく、構造確認はできなかった。

### 3.4 実験

すべての融点はガラスキャピラリー中で測定し、それらは未補正である。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは日立R-24B (60 MHz)およびJEOL EX-400 (400 MHz)で記録し、内部標準物質としてテトラメチルシランを用い、化学シフトは $\delta$ 値で示した。UVスペクトルは日立124型分光器で記録した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は以前に述べた方法に従って行ない、UV 340 nmでの吸収を観測した。カラム(直径2.1mm、長さ500mm)には日立ゲルNo.3011を充填し、移動相としてメタノール(0.5ml/min)を用いた。脱メチル生成物の分離にはカラム(直径20mm、長さ600mm)に日立ゲルNo.3019を充填し、移動相としてメタノールを用いた。カラムクロマトグラフィーは固定相としてMerck Kieselgel 60 (230–400 mesh)を用いて行なった。元素分析はYanaco CHNコーダーModel MT-2を使用した。脱メチル溶媒のアセトニトリルは水素化カルシウムを用いて乾燥、蒸留した。

#### 3.4.1 3,6-ジヒドロキシ-2,4, $\omega$ -トリメトキシアセトフェノン

##### $\omega$ -メトキシフロロアセトフェノン

1 lセパラブルフラスコに無水フロログルシン 40 g (0.317 mol)をとり、無水エーテル



500 mlに溶解する。ここにメトキシアセトニトリル 26 ml (0.350 mol)および新たに溶解・固化させた塩化亜鉛 15 g (0.110 mol)を加える。この混合物を寒剤にて冷却し、攪拌下に塩化水素ガスを導入する(しばらくするとケチミン塩酸塩の白色結晶が析出する)。反応系が塩化水素で飽和すればさらに3時間攪拌を続け、一夜室温で放置する。

エーテル層をデカンテーションにて取り除き、沈殿物をエーテルで2回洗浄し、2 lの三ッロフラスコに移す。ここに1 lの水を加え、80℃で2時間加熱する(途中で白色結晶が析出する)。反応混合物に氷を加え、冷蔵庫中で冷却する。沈殿物をろ過後、メタノール-水から再結晶する。一日風乾後、120℃で6時間減圧乾燥する。収量44 g (70%)。

#### 2-ヒドロキシ-4,6,ω-トリメトキシアセトフェノン

1 l三ッロフラスコにω-メトキシフロアセトフェノン 40 g (0.202 mol)をとり、アセトン 450 mlに溶解する。ここに硫酸ジメチル 40 ml (0.422 mol)および無水炭酸カリウム 100 g (0.724 mol)を加え、攪拌・還流する。30分後および1時間後にそれぞれ無水炭酸カリウム 20 g (0.145 mol)を追加する。反応終了後、水を加えて炭酸カリウムを溶解し、そのまま15分間攪拌を続ける。減圧下にアセトンを留去し、しばらく冷却後、析出した結晶をろ取する。この粗結晶をメタノール-水から再結晶する。収量32 g (71%)。

#### 3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノン

2 l三ッロフラスコに2-ヒドロキシ-4,6,ω-トリメトキシアセトフェノン 22.6 g (0.10 mol)および水酸化ナトリウム水溶液[水酸化ナトリウム20 g (0.50 mol)を水200 mlに溶解したもの]をとり、ここに過硫酸カリウム水溶液[過硫酸カリウム 27 g (0.10 mol)を水500 mlに溶解したもの]を約3時間かけて滴下する。反応混合物に濃塩酸を加え、pHをおおよそ4にする。析出した原料の結晶をろ別し、ろ液はクロロホルムで洗浄する(70 ml×3)。水層を元の三ッロフラスコに移し、無水亜硫酸ナトリウム 9 g (0.071 mol)、クロロホルム 200 mlおよび濃塩酸 160 mlを加え、1時間還流する。室温まで冷却し、クロロホルム層を分離する。水層をクロロホルムで洗浄後(50 ml×4)、合わせたクロロホルム層を5%(w/v)炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄する(100 ml×5)。最後に水洗し、無水硫酸

ナトリウムにて乾燥後、減圧下にクロロホルムを留去する。残留物をメタノール-水から再結晶する。収量7 g (29%)。

#### 3.4.2 6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)および5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(18)

3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノン 4g (16.5 mmol)、安息香酸無水物 (48.9 mmol)および同安息香酸カリウム塩 (20.0 mmol)をよく粉碎混合する。この混合粉末を減圧下に130℃に加熱し(直ちに起泡しながら熔融するが、しばらくして固化する)、この温度に2時間放置した後、160℃でさらに6時間加熱する。放冷し、室温に戻ったところでメタノール:アセトン:水=5:5:1溶液 110 mlを加えてしばらく還流し、完全溶解させる。この溶液を三ッロフラスコに移し、窒素気流下に水酸化カリウム水溶液 [8 g (143 mmol)の水酸化カリウムを100 mlの水に溶解する]を加え、15分間攪拌・還流する。温かいうちに10%塩酸で酸性化する。以後の処理は以下の二種の方法に従った。(A)減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出する。抽出液は5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。酢酸エチルを減圧下に留去し、残留物を再結晶すると第一結晶(17と18の混合物)を得る。この母液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにて分離すると第二結晶を得る。(B)この懸濁液に炭酸水素ナトリウムの粉末を加え、安息香酸を溶解する。残った結晶をろ取、再結晶する。

17と18の分離は再結晶と、クロロホルム-酢酸エチルを移動相としたカラムクロマトグラフィーによって行なった。ここで得られたベンジルオキシフラボン類(17i-l)は水素気流下、メタノールもしくはメタノール-酢酸エチル(1:1)中で10%パラジウム-炭素を触媒として接触脱ベンジル化を行ない、ヒドロキシフラボン類(17e-h)に変換した。アセテート20は17をピリジン中、無水酢酸を用いてアセチル化することにより合成した。



### 3.4.3 脱メチル反応

#### 17bおよびそのアセテート20bの脱メチル生成物の分析

塩化カルシウム管付試験管（直径18 mm、長さ150 mm）にフラボン17bもしくは20bを入れ、これを30%(w/v)無水塩化アルミニウム-アセトニトリルまたは10%(w/v)無水臭化アルミニウム-アセトニトリルに溶解し、その溶液は適当な温度に保った油浴中で加熱する。決められた時間毎に反応液から少量のサンプルを採取し(0.1–0.2 ml)、1–2%塩酸(2–3 ml)を加え、60–70℃で20–30分間加熱する。この混合物を水層の色が無色になるまで冷蔵庫中で冷却する。分離した結晶をろ過、水洗し、メタノール(約4 ml)–10%塩酸(0.5 ml)とともに1–2時間還流する。この溶液はそのまま（必要に応じて濃縮したものを）HPLCにて分析し、生成物の組成はクロマトグラムのピーク面積値をモル吸光係数(340 nmにおいて18b: 24200、19b: 16400)で補正して計算した。

#### 5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類19b-hの一般的合成法

フラボンアセテート20もしくは21 (1.0 mmol)または、6-ヒドロキシフラボン17 (1.0 mmol)を水(0.03 ml)を含む30%(w/v)無水塩化アルミニウム-アセトニトリル(15 ml; 7.5 mmol)に溶解する。この溶液を70℃で8–48時間加熱後、2%塩酸を加え、20–30分間60–70℃に加熱する。アセトニトリルを減圧下に留去し、残留物は冷蔵庫中で冷却する。分離した結晶をろ過、水洗し、再結晶することにより19を得る。これらの再結晶母液をHPLCにて分離することにより、さらに少量の19を回収することができた。19の合成収率はすべての場合において80%以上である。融点及び反応条件はTable 3-3にまとめた。

#### 19のアセテート20

フラボン19をピリジン中、無水酢酸中でアセチル化することにより、アセテート20を得る(Table 3-3)。

Table 3-3. 5,6,7-Trihydroxy-3-methoxyflavones (19) and Their Acetates (27)

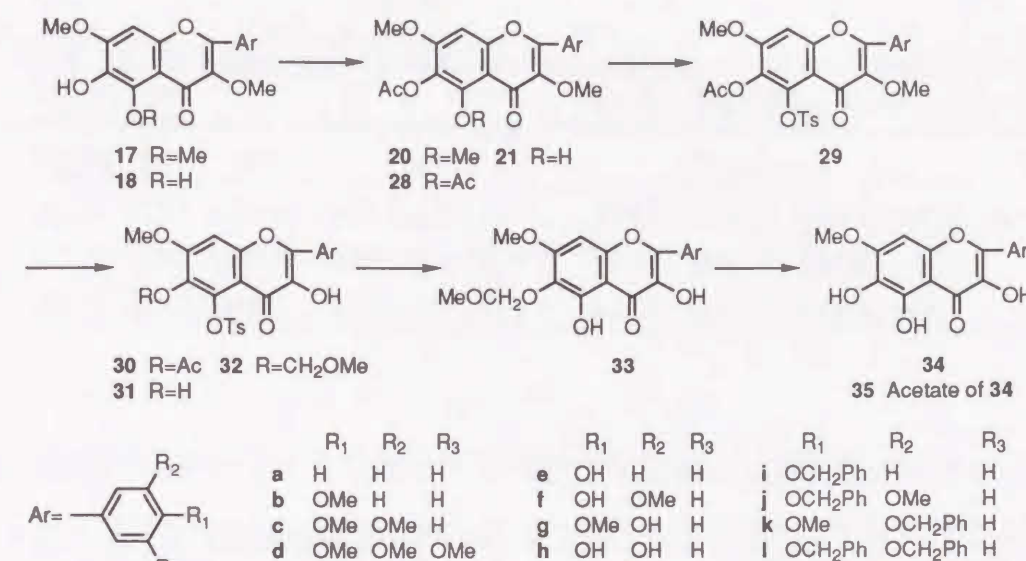
Compd	Starting material	Reagent	React. time (h)	mp, °C	Recrystn. solvent	Formula	Found (%)		Calcd (%)	
							C	H	C	H
19b	20b	AlCl <sub>3</sub>	48	206–208	MeOH–H <sub>2</sub> O	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	61.75	4.20	61.82	4.27
19c	17b	AlBr <sub>3</sub>	8							
	20c	AlCl <sub>3</sub>	48	192–194	MeOH	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	59.86	4.72	60.00	4.48
19d	17c	AlBr <sub>3</sub>	8							
	20d	AlCl <sub>3</sub>	30	244–246	MeOH	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	58.33	4.73	58.46	4.65
19e	17d	AlBr <sub>3</sub>	8							
	20e	AlCl <sub>3</sub>	36	>300	MeOH–H <sub>2</sub> O	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	60.84	3.78	60.76	3.82
19f	20f	AlCl <sub>3</sub>	24	256–258	MeOH–H <sub>2</sub> O	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	58.70	4.14	58.96	4.08
				(lit. <sup>47</sup> ) 242–244						
19g	22d	AlCl <sub>3</sub>	16	227–228	MeOH	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	59.00	4.18	58.96	4.08
19h	20h	AlCl <sub>3</sub>	36	283–285	MeOH–H <sub>2</sub> O	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>8</sub>	57.58	3.63	57.83	3.64
	17i	AlBr <sub>3</sub>	10	(lit. <sup>43</sup> ) 218–220						
27b				210–211	MeOH	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	60.43	4.32	60.52	4.42
27c				179–180	AcOEt–MeOH	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	59.40	4.53	59.26	4.56
27d				202–204	CHCl <sub>3</sub> –MeOH	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	57.95	4.70	57.14	4.68
27e				214–215	MeOH	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	59.78	3.89	59.50	4.16
27f				202–204	MeOH	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	58.11	4.05	58.37	4.31
27g				(lit. <sup>47</sup> ) 190–192						
				177–179	MeOH	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	58.59	4.36	58.37	4.31
27h				(lit. <sup>47</sup> ) 168–170						
				214–216	MeOH	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	57.70	4.10	57.57	4.09



## 第4章 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の合成<sup>49)</sup>

### 4.1 緒論

一般に、5-ヒドロキシ-3-メトキシフラボンおよび3-ヒドロキシ-5-メトキシフラボン類の3-または5-メトキシ基の選択的脱メチル反応は困難で、3,5-ジヒドロキシフラボン類は2,6-ジヒドロキシアセトフェノン誘導体のAllan-Robinson反応により合成されている。しかし、原料アセトフェノンの合成が困難な場合が多く、またフラボンへの閉環反応の収率も低く、3,5-ジヒドロキシフラボン類の一般的合成法として適用し難い。これを解決する一方法として、8-位に酸素置換基を有する3,5,7-トリヒドロキシフラボン誘導体の合成にはヒドロキシ基をベンジル基で保護した後、硝酸による酸化的脱メチル反応を利用して5-メトキシ基の選択的開裂方法が提案されている<sup>18)</sup>。この方法も行程は長く、8-位に酸素置換基を持つフラボン類の合成の場合に限られている。その他、天然物の構造確認に関連して、3,5-ジヒドロキシ基の同時開裂を試みている場合もあるが、その収率が低だけでなく、単離された脱メチル生成物の構造にも疑問が持たれる場合も多い。例えば、Wagnerら<sup>47)</sup>は3,4',5,6-テトラヒドロキシ-3',7-ジメトキシフラボン(34f)を、対応するカルコンのAFO反応<sup>46)</sup>とその後の脱メチル反応を経由して合成している。しかしこの反応の収率は低く、フラボン類34の一般的合成法として適用することが困難で、フラボン34の一般的性質はいまだに明らかにされていない。このような観点から、堀江らは3-ヒドロキシ-5,7,8-トリメトキシフラボンの3-ヒドロキシ基の保護基について検討し、酸性条件下で安定なメシルまたはトシル基を用いると5-メトキシ基が定量的に開裂できることを見出し<sup>19)</sup>、この方法を3,5-ジメトキシフラボン誘導体の脱メチル反応に応用し、これらの簡便な合成法に発展させている<sup>25,26,50)</sup>。この結果は、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)から3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(34)への誘導も可能であることを示している。34のより簡便な合成法が開発され、それらの一般的性質が明らかにされれば、天然フラボン類の同定だけでなく生物活性等の利用研究の発展に有用であると考えられる。そこ



Scheme 4-1

で、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)の選択的脱メチル反応を検討し、34の簡便な合成法を確立し、それらの物理化学的性質を明らかにした。フラボン34bおよび34cは*Citrus medica*から単離された天然フラボン<sup>51)</sup>に該当する化合物であるが、この天然フラボン類のスペクトルデータは、合成品のそれと一致せず、天然フラボン類の構造がその異性体である3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(43bおよび43c)であると推定された。そこで、類似の方法を用いて二種の3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(43bおよび43c)を合成し、二つの天然フラボンの構造がそれぞれ43bと43cと決定された。

### 4.2 結果と考察

遊離のヒドロキシ基をもつ5,6,7-三酸素置換フラボン類の5-位のメトキシ基は、アセトニトリル中、無水臭化アルミニウムあるいは無水塩化アルミニウムにより、ヒドロキシ基をアセチル基で保護することにより選択的に開裂できる<sup>33)</sup>。これと対照的に、5-ヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の3-位のメトキシ基は、その5-位のヒドロキシ基をアセチル基で保護しても開裂されないが、トシル基で保護すると開裂することができる<sup>25,26,50)</sup>。これらの結果はScheme 4-1に示した経路により、6-ヒドロキシ-3,5,7-ト



**Table 4-1.**  $^1\text{H}$  NMR Data for By-product and 6- and 8-Acetoxy-4'-benzyloxy-3,3',7-trimethoxy-5-tosyloxyflavone (**29f** and **46f**).

Compd	Aromatic H				OMe	OAc	-Me	-CH <sub>2</sub> Ph
By-product	7.00s	6.97d	7.53dd	7.61d'	3.73s 3.92s 3.94s	2.42s	2.43s	5.24s
<b>29f</b>	6.92s	6.99d	7.59dd	7.69d'	3.79s 3.93s 3.97s	2.08s	2.46s	5.25s
<b>46f</b>	7.00s	6.97d	7.53dd	7.61d'	3.73s 3.92s 3.94s	2.41s	2.43s	5.24s

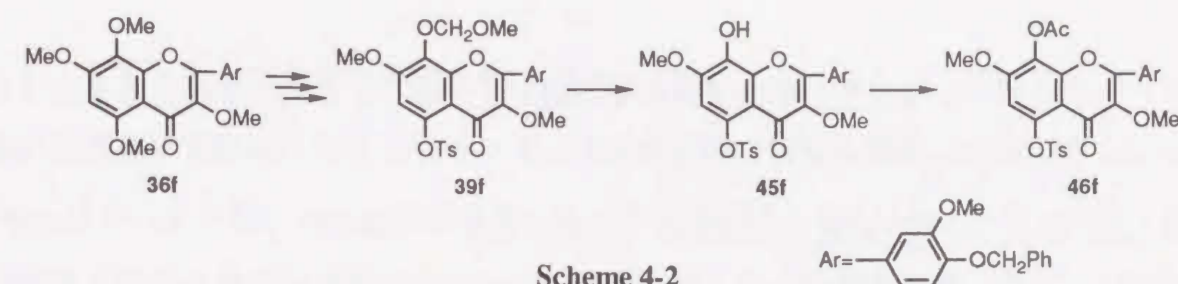
リメトキシフラボン類(**17**)から3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類が合成できることを示している。そこで、この経路に従って**17**から**34**の合成法について検討した。

原料となるフラボン**17**は3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノンのAllan-Robinson反応<sup>26)</sup>により得られるが、反応条件により**17**の5-位のメトキシ基も開裂した5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(**18**)を副生し、**17**と**18**の混合物が得られることが多い。一方、**18b**のアセテートである5,6-ジアセトキシ-3,4',7-トリメトキシフラボン(**22b**)の5-位のアセトキシ基もまた、アセトニトリル中、無水臭化アルミニウムにより選択的に開裂を受け、6-アセトキシ-5-ヒドロキシ-3,4',7-トリメトキシフラボン(**21b**)を与える。従って、**17**と**18**の混合物を分離することなくアセテートの混合物(**20**および**28**)に誘導し、このものを臭化アルミニウムを用いて脱アルキル化を行なうことにより、単一の化合物**21**が得られることが推測される。実際にそれらのアセテート**20**および**28**の混合物にアセトニトリル中、無水臭化アルミニウムを作用させると、6-位のアセトキシ基を開裂することなく反応は円滑に進行し**21**を生成した。

ここで得られた**21**をアセトン中、無水炭酸カリウムおよび塩化

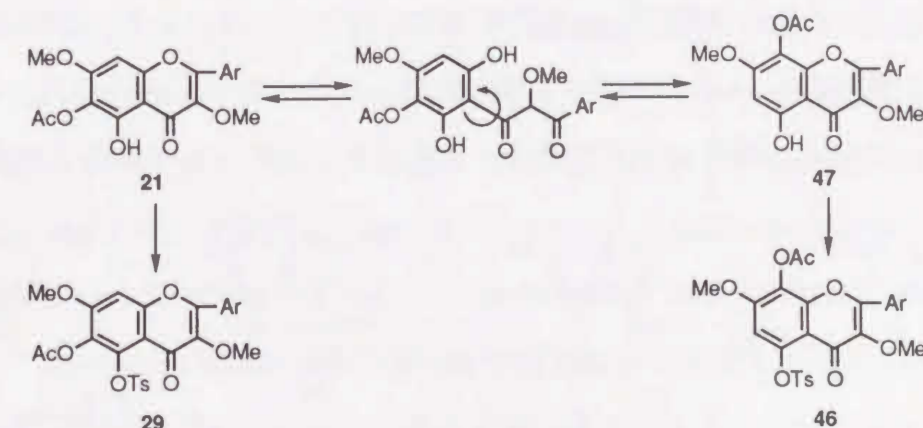
-

トルエンスルホンとともに還流し、トシレート**29**を得ることができたが、ほとんどの場合において約5–10%程度の副生成物を生じた(**21a**の場合TLC上で約50%)。そこで、この副生成物をカラムクロマトグラフィーにて分離し、 $^1\text{H}$  NMRスペクトルについて**29**と比較を行なった。一例としてTable 4-1に**29f**および副生成物のデータを示す。アセトキシ基の化学シフトに大きな相違が見られる外は、メトキシ基および芳香族プロトンとも**29f**のスペクトルデータと類似している。この結果は副生成物の構造が**29f**の異性体であることを



Scheme 4-2

示唆しているが、このデータのみから構造を決定することは困難である。そこで**29f**の異性体の一つである8-アセトキシ-4'-ベンジルオキシ-3,3',7-トリメトキシフラボン (**46f**)の合成をScheme 4-2に従って行ない、**29f**と**46f**のスペクトルデータについて比較した。この**46f**と副生成物の $^1\text{H}$  NMRスペクトルはTable 4-1に示すように、各々のシグナルの化学シフトは非常によく一致していることから、副生成物は**29f**の異性体である8-アセトキシ-4'-ベンジルオキシ-3,3',7-トリメトキシフラボン (**46f**)であることがわかった。このことは副生成物がScheme 4-3に示したフラボンの巻き替え反応(Wessely-Moser転位<sup>52)</sup>)を経て生成したことを示しているが、この反応は一般にヨウ化水素のような強酸<sup>53)</sup>あるいは金属アルコキシドのような強アルカリ<sup>54)</sup>の条件下で行なわれ、また3-位にヒドロキシ基あるいはメトキシ基を有する場合、反応しないことが知られているため<sup>55)</sup>、これは非常に珍しい例であると考えられる。しかし、副生成物は再結晶により容易に除くことができるため、**29**はおおよそ80%以上の収率で得ることができた。こ

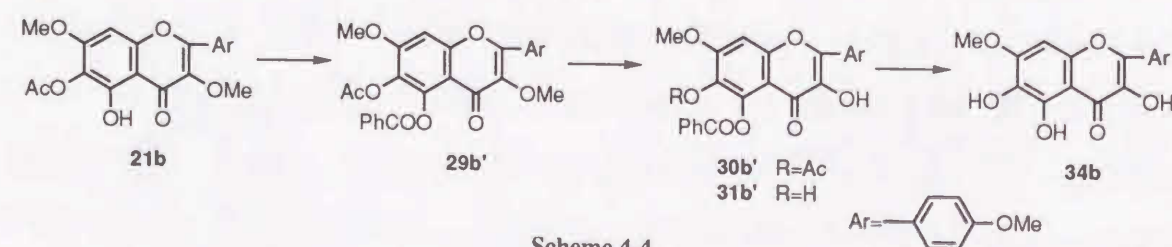


Scheme 4-3



のトシレート**29**の3位のメトキシ基は、10%(w/v)無水臭化アルミニウム-アセトニトリルにより選択的に開裂を受け、対応する3-ヒドロキシフラボン類**30**を定量的に生成した。**30**の6-アセトキシ基および5-トシルオキシ基を同時に加水分解するために、**30b**にメタノール中、無水炭酸カリウムを作用させたが、この反応は着色した副生成物を多量に生成し、目的とする**34b**はほとんど得られなかった。一般にピロガロールのような隣接するヒドロキシ基を有する化合物は、アルカリ条件下では容易に酸化を受けることが知られている。このことはこの副反応が、生成物である**34**の5,6-位に隣接する二つの水酸基により引き起こされたことを示している。一方、ベンゾイルオキシ基は酸性条件下に加水分解が可能であり、臭化アルミニウムによる脱メチル反応の際、ベンゾイルオキシ基を開裂することなく3位のメトキシ基を開裂できれば、**21**の5-ヒドロキシ基の保護基として利用することができる。そこで、5-位のヒドロキシ基の保護基としてトシル基の代わりにベンゾイル基を用いる方法を検討した(Scheme 4-4)。

**21b**をピリジン中、塩化ベンゾイルと加熱することによりベンゾエート**29b'**に誘導した。**29b'**の3位のメトキシ基も同様にアセトニトリル中、無水臭化アルミニウムにより開裂を受け、対応するヒドロキシフラボン**30b'**が容易に得られた。**30b'**のメタノール性塩酸による加水分解においては、6-アセトキシ基の加水分解は速やかに進行したが、5-ベンゾイルオキシ基のそれはかなり遅く、**31b'**と少量の3,5,6-トリヒドロキシ-4',7-ジメトキシフラボン(**34b**)との混合物となった。この混合物を再び加水分解を試みたが、**31b'**を完全に加水分解することはできなかった。一方、上述のように**30b**のメタノール中、炭酸カリウムによる加水分解は成功しなかったが、6-位のアセチル基をアルカリ条件下で安定な保護基で置換することにより、このような副反応を抑制できる



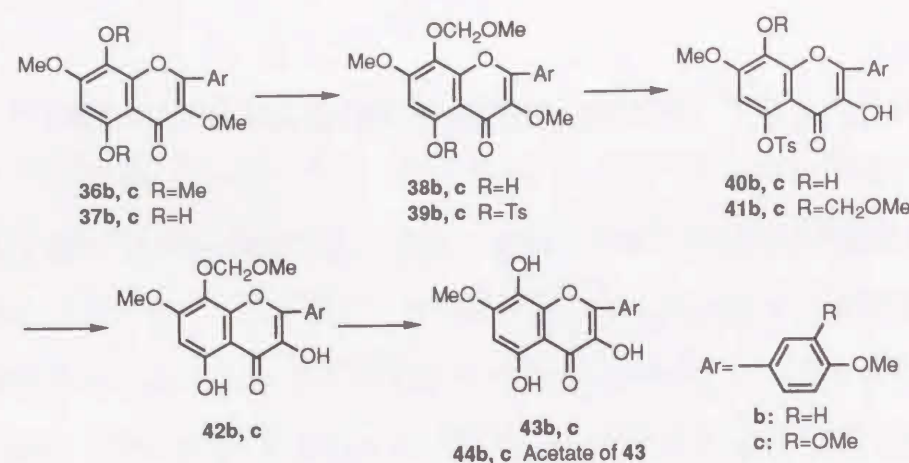
Scheme 4-4

ものと考えられる。そこで、6-アセチル基を他の保護基で置換する方法について検討した。

**30b**の6-位のアセトキシ基のメタノール中、塩酸による加水分解は、5-および7-位の置換基の立体障害のため長時間を要した。しかし、氷冷下にメタノール性水酸化カリウムを作用させると反応は速やかに進行し、5-位のトシルオキシ基を加水分解することなく対応する6-ヒドロキシフラボン**31b**を高収率で得ることができた。**31b**の塩化メチレン中、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンの存在下に塩化メトキシメチルを作用させると、6-メトキシメチルエーテル**32b**と少量の3,6-ビスメトキシメチルエーテルとの混合物を生成した。この混合物を精製することなくメタノール中、炭酸カリウムを作用させると、それらの5-トシルオキシ基は円滑に加水分解を受け、対応する5-ヒドロキシフラボン**33b**が得られた。つづいて**33b**を酢酸中、塩酸を用いて加水分解すると、目的とする3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**34b**)に容易に誘導することができた。以上の脱メチル条件下ではベンジルオキシ基はほとんど開裂を受けないため、ここで得られたベンジルオキシフラボン類(**34i-l**)はパラジウム-炭素を触媒とした水素化分解により、対応するヒドロキシフラボン類(**34e-h**)に変換した。上に述べた経路において、**31b**の6-位の水酸基の保護基として試験的にベンジル基を用いたが、*N,N*-ジメチルホルムアミド中、塩化ベンジルおよび無水炭酸カリウムによるベンジル化は副反応を伴うため、不適当であった。

以上の結果は3,5,7,8-テトラメトキシフラボン類(**36**)<sup>25)</sup>から、**34**の異性体の一つである3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**43**)の合成もまた可能であることを示す。そこで、天然フラボン類の同定にも関連して(4.4 天然フラボン類の同定の項を参照)、Scheme 4-5に示した経路により二種類の3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**43b**および**43c**)の合成を行なった。まず、3,5,7,8-テトラメトキシフラボン(**36b**)を文献の方法に従い、45%硝酸(市販の濃硝酸を同量の水で希釈したもの)を用いて酸化を試みたが、反応は進行しなかった。そこで濃硝酸をそのまま使用したところ、直ちに反応が進行し、対応するフラボキノンを得ることができた。これを粗製のまま酢酸





Scheme 4-5

中亜硫酸ナトリウムで還元することにより、5,8-ジヒドロキシフラボン類**37b**に変換した。**37b**をこれまでと同様な条件下にメトキシメチル化を行うと、8-位の水酸基のみが選択的にメトキシメチル化され、**38b**が高収率で得られた。このフラボン**38b**のトリレート**39b**の3-位のメトキシ基の10%(w/v)無水臭化アルミニウム-アセトニトリルによる開裂は、同時に8-位の脱メトキシメチル化も伴い、3,8-ジヒドロキシフラボン類**40b**を定量的に生成した。**40b**の5-位のトシルオキシ基の直接加水分解もまた副反応を伴うため適当ではないが、この8-ヒドロキシをメトキシメチル基で保護した**41b**の5-位のトシルオキシ基はメタノール中、無水炭酸カリウムにより円滑に加水分解を受け、**42b**を与えた。ここで得た化合物**42b**を酢酸中、塩酸で加水分解すると目的とする3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類を得ることができた。また**42c**についても**42b**と同様の経路を経て**36c**から誘導することができたが、**36c**の濃硝酸による酸化と続く亜硫酸ナトリウムによる還元で得られた生成物は**37c**ではなく、その<sup>1</sup>H NMRスペクトルからB環にニトロ基が導入されたFigure 4-1に示す化合物であると推定された。このような副反応は、**36c**がB環に二つのメトキシ基を有し、B環の電子密度が高くなったために引き起こされたと考えられる。そこで、濃硝酸の代わりに45%硝酸を用いた温和な条件下で酸化を行なうと、このような副反応を抑え、**37c**を得ることができた。

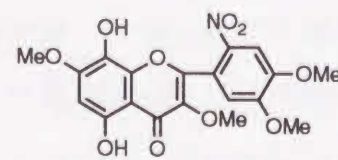


Figure 4-1

#### 4.3 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**34**)のスペクトル特性

ヒドロキシフラボン類**34**をピリジン中、無水酢酸によってアセテート**35**に誘導した。**34**およびそれらのアセテート**35**の<sup>1</sup>H NMRスペクトルをTable 4-2に示す。DMSO-*d*<sub>6</sub>中のヒドロキシフラボン類**34**のC<sub>8</sub>-プロトンシグナルの化学シフトは、CDCl<sub>3</sub>中でのアセテート**35**のそれとよく類似し、それらはδ 6.82–6.94 ppmの範囲に現われている。このような現象は7-位がメチル化された5,6,7-トリヒドロキシフラボン誘導体、例えば3,5-ジヒドロキシ-6,7-ジメトキシフラボン類<sup>26)</sup>または5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類<sup>41)</sup>にも観測される。**34**およびアセテート**35**のB環の芳香族プロトンは、それぞれの構造に対応した特徴的な開裂パターンを示し、これらの化学シフトは対応する3,5-ジヒドロキシ-6,7-ジメトキシフラボン類<sup>26)</sup>、3,5-ジヒドロキシ-7,8-ジメトキシフラボン類<sup>25)</sup>、3,5,7-トリヒドロキシ-8-メトキシフラボン類<sup>50)</sup>およびそれらのアセテートにも類似している。一方、**34**の<sup>13</sup>C NMRスペクトルはTable 4-3に示すように、それぞれ帰属した構造をよく支持しており、C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>のそれぞれの炭素原子において3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類に特徴的なスペクトルパターンが見られる。

**34a-h**のUVスペクトルはTable 4-4に示すように、357–362 nmにBand Iが、255–260 および275–278 nmに2つに分裂したBand IIが見られ、このうちB環に同じ置換パターンを持つ化合物どうしは、お互いによく似た吸収パターンを示している(**34b**および**34e**、**34c**、**34f**、**34g**および**34h**)。これらのBandは塩化アルミニウムや酢酸ナトリウムの添加により特徴的なシフトが見られる。すなわち、塩化アルミニウムの添加によりBand IおよびBand IIが深色的にシフトしており、このことは3-あるいは5-位のヒドロキシ基の存在を示している。また、酢酸ナトリウムの添加によりBand Iが深色的にシフトすることは、7-あるいは4'-位のヒドロキシ基の存在を示すが<sup>48)</sup>、これらの化合物は7-位にヒドロキシ基を持たないにもかかわらず、すべての化合物においてBand Iは約30 nm深色的にシフトして、4'-位のヒドロキシ基の存在による明瞭なシフト効果は見られなかった。このような挙動は3,5-ジヒドロキシ-6,7-ジメトキシフラボン類<sup>26)</sup>および3,5-ジヒドロキシ-7,8-ジメトキシフラボン類<sup>25)</sup>のUVスペクトルにおいても見られる



Table 4-2. <sup>1</sup>H NMR Data for 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones (34) in DMSO-*d*<sub>6</sub> and Their Acetates (35) in CDCl<sub>3</sub>

Compd	Aromatic H					OMe	OH or OAc	
	C <sub>8</sub> -H	C <sub>3</sub> -H	C <sub>5</sub> -H	C <sub>4</sub> -H	C <sub>2</sub> -H			
34a	6.91s	7.57t (2H)	7.52d	8.20d (2H)	3.92s	12.00s	8.69s	9.64s
34b	6.89s	7.12d (2H)	—	8.18d (2H)	3.85s 3.92s	12.09s	8.65s	9.47s
34c	6.92s	—	7.15d	—	7.78d' 7.86dd	12.08s	8.66s	9.49s
34d	6.94s	—	—	—	7.54s (2H)	12.01s	8.69s	9.62s
34e	6.86s	6.93d (2H)	—	8.08d (2H)	3.91s	12.13s	8.63s	9.36s
34f	6.90s	—	6.94d	—	7.78d' 7.75dd	10.10s	8.63s	9.39s
34g	6.85s	—	7.09d	—	7.72d' 7.69dd	12.12s	8.64s	9.30s
34h	6.92s	—	6.89d	—	7.73d' 7.57dd	9.74s	8.64s	9.30s
35a	6.93s	7.48—7.56m (3H)	—	7.79dd (2H)	3.95s	12.14s	8.62s	9.27s
35b	6.92s	7.01d (2H)	—	7.78d (2H)	3.89s 3.95s	9.32s	9.60s	2.30s
35c	6.92s	—	6.97d	—	7.32d' 7.44dd	2.31s	2.34s	2.43s
35d	6.93s	—	—	7.02s (2H)	3.94s 3.955s 3.960s	2.31s	2.34s	2.43s
35e	6.92s	7.25d (2H)	—	7.83d (2H)	3.91s (6H) 3.93s 3.96s	2.32s	2.35s	2.44s
35f	6.91s	—	7.17d	—	3.95s	2.31s	2.34s	2.35s
35g	6.92s	—	7.06d	—	3.89s 3.95s	2.43s	2.34s	2.36s
35h	6.92s	—	7.35d	—	3.91s 3.95s	2.32s	2.34s	2.36s
					3.95s	2.43s	2.33s	2.337s(6H)
						2.340s	2.43s	

s, Singlet; d, doublet (*J*=9 Hz); d', doublet (*J*=2 Hz); dd, double doublet (*J*=9, 2 Hz); t, triplet (*J*=9 Hz); m, multiplet.

Table 4-3. <sup>13</sup>C NMR Data for 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones (34) in DMSO-*d*<sub>6</sub>

	34a	34b	34c	34d	34e	34f	34g	34h
C <sub>2</sub>	145.87	146.38	146.29	145.68	146.96	146.74	146.47	146.96
C <sub>3</sub>	136.92	135.90	136.08	136.65	135.50	135.66	135.95	135.55
C <sub>4</sub>	176.35	176.02	175.99	176.15	175.91	175.86	175.95	175.82
C <sub>5</sub>	144.90	144.93	144.91	144.84	144.93	144.90	144.91	144.93
C <sub>6</sub>	129.24	129.17	129.19	129.26	129.11	129.13	129.13	129.08
C <sub>7</sub>	154.88	154.62	154.64	154.81	154.52	154.53	154.61	154.52
C <sub>8</sub>	90.76	90.69	90.78	90.89	90.64	90.73	90.58	90.53
C <sub>9</sub>	148.97	148.75	148.74	148.81	148.68	148.66	148.70	148.63
C <sub>10</sub>	104.44	104.30	104.28	104.33	104.22	104.21	104.24	104.19
C <sub>1'</sub>	131.03	123.33	123.39	126.32	121.74	122.04	123.50	122.04
C <sub>2'</sub>	127.47 (2C)	129.22 (2C)	110.72	105.43 (2C)	129.41 (2C)	111.56	114.63	115.12
C <sub>6'</sub>			121.44			121.73	119.62	119.82
C <sub>4'</sub>	129.86	160.40	150.31	139.12	159.11	147.31	149.23	147.58
C <sub>3'</sub>	128.46 (2C)	113.92 (2C)	148.32	145.65 (2C)	115.32 (2C)	148.32	146.10	144.97
C <sub>5'</sub>			111.36			115.42	111.63	115.45
OMe	56.25	55.29	55.58 (2C)	56.02 (2C)	56.18	55.74	55.52	56.16
		56.22	56.25	56.31	56.20	56.20	56.18	
				60.15				



Table 4-4. UV Spectral Data for 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones (34)

Compd		$\lambda_{\max}$ nm (log $\epsilon$ )			
34a	EtOH		277 (4.27)	335 (4.26)	375sh (3.93)
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	252 (4.18)	288 (4.28)	364 (4.31)	430sh (3.73)
	EtOH-AcONa		272 (4.15)	377 (4.16)	
34b	EtOH	257 (4.17)	276 (4.25)	347 (4.36)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	263 (4.15)	292 (4.23)	378 (4.41)	437sh (3.92)
	EtOH-AcONa		265 (4.25)	382 (4.23)	
34c	EtOH	257 (4.22)	277 (4.16)	355 (4.33)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	264 (4.21)	288 (4.16)	387 (4.38)	
	EtOH-AcONa		262 (4.24)	386 (4.23)	
34d	EtOH	258sh (4.13)	279 (4.18)	348 (4.34)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	264 (4.14)	293 (4.17)	380 (4.38)	439sh (3.87)
	EtOH-AcONa		259 (4.25)	384 (4.26)	
34e	EtOH	257 (4.15)	276 (4.21)	351 (4.33)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	264 (4.13)	287 (4.19)	383 (4.38)	
	EtOH-AcONa		267 (4.18)	382 (4.13)	
34f	EtOH	258 (4.24)	277 (4.17)	360 (4.35)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	266 (4.23)	286 (4.18)	392 (4.39)	
	EtOH-AcONa		285 (4.22)	392 (4.39)	
34g	EtOH	257 (4.25)	275 (4.18)	355 (4.36)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	266 (4.24)	287 (4.19)	388 (4.39)	
	EtOH-AcONa		262 (4.25)	384 (4.20)	
34h	EtOH	260 (4.23)	275sh (4.17)	363 (4.33)	
	EtOH-AlCl <sub>3</sub>	270 (4.25)	285sh (4.21)	393 (4.36)	
	EtOH-AcONa		283 (4.18)	390 (4.00)	

sh, Shoulder.

が、そのシフト幅は34よりも小さい(4-15 nm)。以上の結果は、UVスペクトル法による天然フラボン類の構造決定には、細心の注意が必要であることを示唆している。

#### 4.4 天然フラボン類の同定

HeおよびLingは*Citrus medica* L. var *sarcodactylis* (Noot.) Swingleから二種のフラボン類を単離し、それらのスペクトルデータに基づいてこの構造をそれぞれ3,5,6-トリヒドロキシ-4',7-ジメトキシフラボン(34b)、3,5,6-トリヒドロキシ-3',4',7-トリメトキシフラボン(34c)と推定している<sup>51)</sup>。この天然フラボン類のUVおよび<sup>1</sup>H NMRスペクトルデータ、そして融点はTable 4-5に示すように相違している。天然フラボン類のDMSO-d<sub>6</sub>中、およびそれらのアセテートのCDCl<sub>3</sub>中での<sup>1</sup>H NMRスペクトルにおいて、B環のプロトンと推定されているシグナルは合成フラボン類(34bおよび34c)とそのアセテートのそれとよく類似しているが、C<sub>8</sub>-プロトンのシグナルはかなり相違している。すなわち、天然フラボン類の $\delta$  6.55 ppmのシグナルは、5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類および3,5-ジヒドロキシ-7,8-ジメトキシフラボン類のC<sub>8</sub>-プロトンの化学シフトよりも高磁場側に現れており、アセチル化することにより $\delta$  6.71 ppmと低磁場シフトしている。このような挙動は3,5-ジヒドロキシ-7,8-ジメトキシフラボン類のC<sub>6</sub>-プロトンシグナルのそれと一致する。さらに、3,5-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボン類のBand Iは、対応する3,5-ジヒドロキシ-6,7-ジメトキシフラボン類よりも長波長側に現われる。これらの結果は、2つの天然フラボン類の構造がそれぞれ34bおよび34cの異性体である、4',7-ジメトキシ- および3',4',7-トリメトキシ-3,5,8-トリヒドロキシフラボン類であることを示している。実際Table 4-5に示すように、天然フラボン類およびそのアセテートの物理データは、合成した3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(43bおよび43c)と一致している。従って、これらの2つの天然フラボン類の構造はそれぞれ、3,5,8-トリヒドロキシ-4',7-ジメトキシフラボン(43b)そして3,5,8-トリヒドロキシ-3',4',7-トリメトキシフラボン(43c)であることが明白になった。またフラボン 43bはWollenweberら<sup>56)</sup>によってすでに*Notholeana affinis*からアセテートおよび酪酸エステル



Table 4-5. Comparison of the Two Natural Flavones with 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones (34) and 3,5,8-Trihydroxy-7-methoxyflavones (43)

	3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones	Natural flavones	3,5,8-Trihydroxy-7-methoxyflavones
	<b>34b</b>		<b>43b</b>
mp (°C)	240—241.5	234—235	227—228.5
<sup>1</sup> H NMR in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> (δ)	6.89s 7.12d 8.18d	6.55s 7.13d 8.23d	6.53s 7.11d 8.23d
UV: λ <sub>max</sub> nm (log ε)	3.85s 3.92s 12.09s (EtOH) 257 276 347 (AlCl <sub>3</sub> ) 272 377 (AcONa) 265 382	3.85s 3.90s 11.95s (MeOH) 255sh 287 330 388 (AlCl <sub>3</sub> ) 269 285 364 451 (AcONa) 272 378	3.84s 3.90s 11.91s (MeOH) 255sh(4.10) 278(4.33) 329(4.18) 388(4.08) (AlCl <sub>3</sub> ) 267(4.25) 284(4.28) 360(4.20) 451(4.14) (AcONa) 276(4.33) 383(4.13)
	<b>35b</b>		<b>44b</b>
Triacetate mp (°C)	217	239	224.5—226
<sup>1</sup> H NMR in CDCl <sub>3</sub> (δ)	6.92s 7.01d 7.78d 3.89s 3.95s 2.31s 2.34s 2.43s	6.71s 6.98d 7.71d 3.88s 3.94s 2.32s 2.40s 2.44s	6.68s 6.94d 7.69d 3.83s 3.91s 2.29s 2.37s 2.41s
	<b>34c</b>		<b>43c</b>
mp (°C)	168 and 196	272(dec)	277—278.5(dec)
<sup>1</sup> H NMR in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> (δ)	6.92s 7.15d 7.78d' 7.86dd 3.85s(6H) 3.92s 12.08s	6.55s 7.16d 7.73—8.01m(2H) 3.83s 3.85s 3.90s 11.94s	6.57s 7.17d 7.86d' 7.90dd 3.83s 3.85s 3.91s 11.97s
UV: λ <sub>max</sub> nm (log ε)	(EtOH) 257 277 355 (AlCl <sub>3</sub> ) 264 288 387 (AcONa) 262 386	(MeOH) 260 281 338 390 (AlCl <sub>3</sub> ) 273 286sh 372 451 (AcONa) 275 384	(MeOH) 260(4.29) 279(4.27) 338(4.12) 391(4.13) (AlCl <sub>3</sub> ) 272(4.37) 288sh(4.20) 368(4.18) 453(4.18) (AcONa) 275(4.29) 385(4.19)
	<b>35c</b>		<b>44c</b>
Triacetate mp (°C)	204.5—206	170	166—167.5
<sup>1</sup> H NMR in CDCl <sub>3</sub> (δ)	6.92s 6.97d 7.32d' 7.44dd 3.84s 3.955s 3.960s 2.31s 2.33s 2.43s	6.71s 7.02d 7.28d' 7.39dd 3.93s 3.95s(6H) 2.33s 2.41s 2.45s	6.73s 6.97d 7.30d' 7.41dd 3.92s 3.95s 3.96s 2.33s 2.40s 2.45s

として単離されており、天然フラボン類アグリコンは合成品と一致している。

3,4',5,6-テトラヒドロキシ-7-メトキシフラボン(34e)および3,3',4',5,6-ペンタヒドロキシ-7-メトキシフラボン(34h)と推定されている二種のフラボン類が、Bohmらによって天然(*Balsamorhiza deltoidea*<sup>57)</sup>および*Balsamorhiza sagittata*<sup>58)</sup>からの単離が報告されているが、これらの物理データはほとんど記載されておらず、この天然フラボンの同定は不可能で、構造決定には再検討が必要である。

#### 4.5 実験

融点はガラスキャピラリー中で測定したものであり、それらは未補正である。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは日立R-24B (60 MHz)もしくはJEOL EX-400 (400 MHz)で、また<sup>13</sup>C NMRスペクトルはJEOL EX-400 (100.4 MHz)で測定し、テトラメチルシランを内部標準物質として、化学シフトはδ値で示した。UVスペクトルは日立124分光光度計で記録した。元素分析はYanaco CHNコーダーMT-5を使用した。カラムクロマトグラフィー固定相としてMerck Kieselgel 60 (230—400 mesh)を用いた。アセトニトリルは五酸化ニリンとともに蒸留したものを使用した。

##### 4.5.1 6-アセトキシ-5-ヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(21)

フラボン類17および18の混合物は3,6-ジヒドロキシ-2,4,ω-トリメトキシアセトフェノンのAllan-Robinson反応<sup>26,59)</sup>により調製した[3.4.2 6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類(17)および5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類(18)の項を参照]。この混合物(約3 g)をピリジン—無水酢酸を用いてアセチル化し、アセテートの混合物(20および28)を得た。このアセテートの混合物を氷冷した10%(w/v)無水臭化アルミニウム—アセトニトリル(40—50 ml)に溶解し、0℃で1時間放置する。反応溶液を2%塩酸中に注ぎ込み、50—60℃で10分間加熱する。分離した結晶をろ過し、クロロホルム—メタノールから再結晶すると淡黄色針状結晶として21を得る。収率はいずれも80%以上であった(Table 4-6)。



Table 4-6. 6-Acetoxy-5-hydroxy-3,7-dimethoxyflavones (21)

Compd	mp °C	<sup>1</sup> H NMR C <sub>8</sub> -H	Formula	Found (%)		Calcd (%)	
				C	H	C	H
21a	186–188	6.48s	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	63.94	4.45	64.04	4.53
21b	192–194	6.46s	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	61.96	4.73	62.18	4.70
21c	187–188	6.46s	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	60.35	4.74	60.58	4.84
21d	190.5–192	6.48s	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	58.91	4.97	59.19	4.97
21e	181.5–182.5	6.53s	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	67.40	4.80	67.53	4.79
21f	187–188	6.44s	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	65.59	4.87	65.85	4.91
21g	139–141	6.40s	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	65.60	4.83	65.85	4.91
21h	149.5–151.5	6.38s	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> O <sub>9</sub>	69.63	4.88	69.71	4.96

## 4.5.2 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(34)

## 6-アセトキシ-3,7-ジメトキシ-5-トシルオキシフラボン類(29)

5-ヒドロキシフラボン21 (1.5 mmol)をアセトン (30 ml)に溶解し、ここに塩化*p*-トルエンスルホン (340 mg; 1.8 mmol)および無水炭酸カリウム (2 g; 14.5 mmol)を加え、原料が消失するまで (2–3時間)攪拌、還流する。炭酸カリウムをろ別後、ろ液を2%塩酸で酸性化し、減圧下にアセトンを留去する。分離してきた結晶をろ過、クロロホルム–メタノールから再結晶を行なうことにより、無色針状結晶として29を得る。フラボン29iのみクロロホルムと溶媒和するため (C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>S·1/3CHCl<sub>3</sub>)、再結晶はアセトン–メタノールから行なった (Table 4-7)。

29fの再結晶母液の一部を、移動相としてヘキサン:酢酸エチル=2:1混合溶媒を用いたカラムクロマトグラフィーにより、副生成物を分離した (<sup>1</sup>H NMRスペクトルはTable 4-1に示す)。

37c: mp 178.5–180°C (アセトン–メタノール)

分析値: C, 63.29; H, 4.90%

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>Sとして計算値: C, 63.15; H, 4.68%

## 6-アセトキシ-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-トシルオキシフラボン(30)

3-メトキシフラボン29 (1.2 mmol)をアセトニトリル (5 ml)に溶解し、氷冷する。ここに20%(w/v)無水臭化アルミニウム–アセトニトリル (5 ml; 3.7 mmol)を加え、0°Cで1時間放置する。反応溶液を2%塩酸中に注ぎ込み、50–60°Cで10分間加熱する。析出した結晶をろ過し、クロロホルム–メタノールから再結晶することにより、3-ヒドロキシフラボン30を淡黄色針状結晶として得る (Table 4-7)。

## 3,6-ジヒドロキシ-7-メトキシ-5-トシルオキシフラボン(31)

6-位のアセトキシ基の加水分解は以下に示す2つの方法に従って行なった。

(A) 30 (1 mmol)を氷冷下、メタノール (20 ml)に懸濁させ、ここに10%水酸化カリウム水溶液 (2 ml; 3.6 mmol)を滴下し、そのまま0°Cで攪拌を続ける (素早く黄色溶液となる)。1–1.5時間後、10%塩酸を加えて酸性化する。析出した結晶をろ過し、クロロホルム–酢酸エチル (10:1)を移動相としてシリカゲルを充填したショートカラムを通す。留出液を濃縮し、残留物をメタノールもしくはクロロホルム–メタノールから再結晶を行なうと、3,6-ジヒドロキシフラボン31を無色プリズム状結晶として得る (Table 4-7)。

(B) フラボン30b (530 mg; 1 mmol)にメタノール (40 ml)および濃塩酸 (3 ml)を加え、10時間還流する。この反応液を減圧下に濃縮し、濃縮液に水を加える。析出した結晶をろ過、再結晶すると31b (443 mg; 91%)を得る。

## 3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン(34)

3,6-ジヒドロキシフラボン31 (0.8 mmol)を塩化メチレン (25 ml)に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml; 2.3 mmol)および塩化メトキシメチル (0.13 ml; 1.7 mmol)を加え、室温で30分間攪拌する。ここに氷–水を加え、10%塩酸で酸性化する。塩化メチレン層を分離し、水洗後濃縮すると、少量の3,6-ビスメトキシメチルエーテルを含む6-メトキシメチルエーテル32を得る。

この粗製のメトキシメチルエーテルにメタノール (40 ml)および炭酸カリウム (1.1 g;



8 mmol)を加え、1–1.5時間攪拌、還流する。反応液を初めの約1/4になるまで濃縮し、氷および2%塩酸を用いて酸性化する。析出物をクロロホルムで抽出し、抽出液は水洗後、減圧下に濃縮する。残留物をクロロホルム–酢酸エチル(10:1)を移動相として、シリカゲルを充填したショートカラムを通す。留出液を濃縮することにより、粗製の5-ヒドロキシフラボン**33**を得る。

粗製の**33**を酢酸(10ml)–塩酸(1ml)中に懸濁させ、室温で1時間攪拌する。水を加えて薄め、析出している結晶ろ過し、再結晶を行なうことにより**34**を得る。

ここで得られたベンジルオキシフラボン類**34i–k**はメタノールもしくはメタノール–酢酸エチル(1:1, 50–100 ml)に溶解し、水素気流下、10%パラジウム–炭素(0.25 g)を触媒として水素化分解する。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し、その残留物を再結晶することにより、対応するヒドロキシフラボン類(**34e–h**)を得る(Table 4-8)。

#### 34のアセテート(**35**)

ヒドロキシフラボン類**34**(0.07 mmol)に無水酢酸 0.15 ml (1.36 mmol)およびピリジン 0.03 ml (0.39 mmol)を加え、100℃で1時間加熱する。反応混合物に少しずつ水を加えて無水酢酸を分解し、しばらく冷却する。析出した結晶をろ過、水洗後、再結晶すると**35**を無色針状結晶として得る(Table 4-8)。

#### 4.5.3 3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**43**)

##### 3,7-ジメトキシ-5,8-ジメトキシメトキシ-5-トシルオキシフラボン類(**37b, c, f**)

硝酸酸化<sup>18)</sup>によるフラボキノンへの誘導は、原料により以下の2種の方法を用いた。

(A) 3,5,7,8-テトラメトキシフラボン**36a**<sup>25)</sup> 1.11 g (3.0 mmol)および濃硝酸 4 ml (64.0 mmol)の混合物を室温下に、10分間激しく攪拌する(反応の進行とともに反応混合物の赤色が濃くなる)。(B) フラボン**36c, f**(3.0 mmol)および30%硝酸 10 ml(市販の濃硝酸を同容積の水で希釈した溶液)の混合物を40℃に加熱し、10分間攪拌する。(A)、(B)両方法とも水を加えて反応を停止し、析出した褐色の結晶をろ取、水洗する。ここで得た粗製のフラボキノン、直ちに次の反応に使用する。

上記粗製のフラボキノンに酢酸 3 mlに懸濁させ、ここに亜硫酸ナトリウム(約 0.5 g)を加え、室温で激しく攪拌する(反応は素早く進行し、反応混合物の色は黄変する)。水を加えて反応を停止し、析出した黄色の結晶をろ取する。粗結晶を水洗後、再結晶すると5,8-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン**37**を得る。

**37b**: mp 191.5–193℃(アセトン–メタノール); 収率 30%

分析値: C, 62.50; H, 4.70%

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>として計算値: C, 62.79; H, 4.68%

**37c**: mp 243–244℃(分解)(クロロホルム)(文献値, mp 245–247℃); 収率 49%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6.51 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 61.04; H, 4.82%

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>として計算値: C, 60.96; H, 4.85%

**37f**: mp 203–205℃(アセトン–メタノール); 収率 40%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6.48 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 66.43; H, 4.82%

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>として計算値: C, 66.66; H, 4.92%

##### 3,7-ジメトキシ-8-メトキシメトキシ-5-トシルオキシフラボン類(**39b, c**)

フラボン**37**(1 mmol)を塩化メチレン(20 ml)に溶解し、ここに*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(0.4 ml; 2.3 mmol)および塩化メトキシメチル(0.1 ml; 1.3 mmol)を加え、室温で1時間攪拌する。反応物に先に氷続いて10%塩酸を加えてしばらく攪拌し、反応を停止する。塩化メチレン層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。塩化メチレンを留去すると粗製の8-モノメトキシメチルエーテル**38**を得る。

この粗製の**38**をアセトン(40 ml)に溶解し、塩化*p*-トルエンスルホニル(0.3 g; 1.6 mmol)および無水炭酸カリウム(1 g; 7.2 mmol)を加えて2時間攪拌、還流する。反応混合物に水を加えて炭酸カリウムを溶解し、減圧下にアセトンを留去する。析出した結晶をろ過、水洗後再結晶するとトシレート**39**を無色針状結晶として得る。



**39b**: mp 153–155°C(アセトン–メタノール); 収率 87%(**37b**より)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.91 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 59.78; H, 4.81%

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>Sとして計算値: C, 59.77; H, 4.83%

**39c**: mp 128–130°C(クロロホルム–メタノール); 収率 75%(**37c**より)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.96 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 58.59; H, 4.99%

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub>Sとして計算値: C, 58.74; H, 4.93%

#### 3,8-ジヒドロキシ-7-メトキシ-5-トシルオキシフラボン類(**34b, c**)

フラボン類**39** (0.8 mmol)を10%(w/v)無水臭化アルミニウム–アセトニトリル (8 ml; 3 mmol)を用いて脱メチル化を行なうことにより、**40**を黄色針状結晶として得る。

**40b**: mp 181–182°C(分解)(アセトン–メタノール); 収率 86%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.84 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 59.24; H, 4.20%

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算値: C, 59.50; H, 4.16%

**40c**: mp 123–125°C(分解)(クロロホルム–メタノール); 収率 97%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.91 (1H, s, C<sub>6</sub>-H)

分析値: C, 56.54; H, 4.76%

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>S·H<sub>2</sub>Oとして計算値: C, 56.39; H, 4.54%

#### 3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類(**43b, c**)

フラボン類**40** (0.65 mmol)を塩化メチレン (20 ml)中、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml; 2.9 mmol)および塩化メトキシメチル (0.1 ml; 1.3 mmol)を用いて、室温下に1時間メトキシメチル化を行なうことにより、粗製のメトキシメチルエーテル**41**を得る。これをメタノール (30 ml)中、炭酸カリウムを用いて2時間還流することによって加水分解を行なうと**42**を生成した。つづいて酢酸 (10 ml)中、塩酸 (1 ml)を用いて**34**

に述べた方法と同様に脱メトキシメチル化することにより、**43**を黄色針状結晶として**43**を得る。

**43b**: mp 227–228.5°C(アセトン); 収率 90%

分析値: C, 61.61; H, 4.45%

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>として計算値: C, 61.82; H, 4.27%

**43c**: mp 277–278.5°C(分解)(*N,N*-ジメチルホルムアミド–メタノール); 収率 79%

分析値: C, 60.01; H, 4.50%

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>として計算値: C, 60.00; H, 4.48%

#### **43**のアセテート(**44**)

ヒドロキシフラボン類**43**に無水酢酸 1 ml (11 mmol)およびピリジン 0.1 ml (1.2 mmol)を加え、100°Cで1時間加熱する。反応混合物に少しずつ水を加えて無水酢酸を分解し、しばらく冷却する。析出した結晶をろ過、水洗後、再結晶すると**44**を無色針状結晶として得る。

**44b**: mp 224.5–226°C(クロロホルム–メタノール); 収率 89%

分析値: C, 60.21; H, 4.42%

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>として計算値: C, 60.53; H, 4.42%

**44c**: mp 166–167.5°C(クロロホルム–メタノール); 収率 95%

分析値: C, 58.99; H, 4.55%

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>として計算値: C, 59.26; H, 4.56%

#### 4.5.4 8-アセトキシ-4'-ベンジルオキシ-3,3',7-トリメトキシ-5-トシルオキシフラボン (**46f**)

5,8-ジヒドロキシフラボン **37f** 52 mg (0.115 mmol)を塩化メチレン 10mlに溶解し、ここに先にジイソプロピルエチルアミン 0.1 ml (0.574 mmol)を加えた後に塩化メトキシメチル 0.02 ml (0.263 mmol)を加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物に氷–10%塩



酸を加え反応を停止し、塩化メチレン層を分離する。水洗、続いて無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、塩化メチレンを留去すると粗製の8-モノメトキシメチルエーテル**38f**を得た。

この粗製の**38f**をアセトン(30 ml)に溶解し、ここに塩化

*p*-トルエンスルホン 45mg (0.236 mmol)および無水炭酸カリウム 0.15 g (1.09 mmol)を加え、2時間攪拌、還流する。水を加えて炭酸カリウムを溶解し、減圧下にアセトンを留去する。析出した油状物をエーテルで抽出し、抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。エーテルを留去すると粗製のトシレート**39f**(油状物)を得る。

粗製の**39f**を酢酸 1 mlに懸濁させ、ここに濃塩酸 0.1 mlを加え室温で30分間攪拌する。反応混合物に少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液そして水を加える。析出した結晶をろ過、水洗し、乾燥すると8-ヒドロキシフラボン**45f**の粗結晶を得る。

ここで得た**45f**に無水酢酸 1 ml (11 mmol)およびピリジン 0.1 ml (1.2 mmol)を加え、100℃で1時間加熱する。反応混合物に少しずつ水を加えて無水酢酸を分解し、しばらく冷却する。析出した結晶をろ過、水洗後、再結晶すると**46f**を無色針状結晶として得る。

**46f**: mp 175–176℃(アセトン–メタノール); 収率 27% (**37f**より)

分析値: C, 62.90; H, 4.82%

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>11</sub>Sとして計算値: C, 63.15; H, 4.68%

#### 4.5.5 ベンゾエート**29b'**から**34b**への誘導

##### 6-アセトキシ-5-ベンゾイルオキシ-3,4,7-トリメトキシフラボン (**29b'**)

5-ヒドロキシフラボン **21b** (0.52 mmol)をピリジン 2 ml (25 mmol)に溶解する。ここに塩化ベンゾイル 0.1 ml (0.71 mmol)を加え、100℃の湯浴中で1時間加熱する。反応混合物に水および10%塩酸を加え、反応を停止する。析出した結晶およびタール状物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後(洗液に塩酸を加え、安息香酸の白色結晶が析出しなくなるまで)、水洗する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

酢酸エチルを留去し、残留物を再結晶するとベンゾエート**29b'**を得る。

**29b'**: mp 117–121℃(メタノール); 収率 84%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (1H, s, C<sub>8</sub>-H)

分析値: C, 65.93; H, 4.61%

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>として計算値: C, 66.12; H, 4.52%

##### 6-アセトキシ-5-ベンゾイルオキシ-3-ヒドロキシ-4',7-ジメトキシフラボン (**30b'**)

3-メトキシフラボン **29b'** 100mg (0.20 mmol)を無水アセトニトリル 2 mlに溶解し、氷冷する。ここに10%無水臭化アルミニウム–アセトニトリル 2 ml (AlBr<sub>3</sub>, 0.75 mmol)を加え、1時間氷冷する。反応混合物に2%塩酸を加えて反応を停止し、60℃の湯浴上で15分間加熱する。析出した油状物をクロロホルムで抽出し、抽出液(黄色)は10%塩酸とともに室温で1時間攪拌する(アルミニウム錯体が分解され、クロロホルム層はほとんど無色になる)。クロロホルム層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下にクロロホルムを留去し、残留物をクロロホルム–エーテルから再結晶すると、3-ヒドロキシフラボン**30b'**を得る。収率66%。

**30b'**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (1H, s, C<sub>8</sub>-H)

##### **30b'**の加水分解

6-アセトキシ-5-ベンゾイルオキシフラボン **30b'** 64 mg (0.13 mmol)にメタノール 10 mlおよび濃塩酸 0.5 ml (6 mmol)–水 0.5 mlを加え、3時間還流する。そのまま減圧下にメタノールを留去し、体積が約1/2になったところで水を加える。析出した結晶をろ取、水洗し、乾燥すると粗製の加水分解物を得る。このものは5-ベンゾイルオキシフラボン**31b'**を主成分とする少量の3,5,6-トリヒドロキシフラボン**34b**との混合物である。



Table 4-7. 6-Acetoxy-3,7-dimethoxy-5-tosyloxyflavones (29), 6-Acetoxy-3-hydroxy-7-methoxy-5-tosyloxyflavones (30), and 3,6-Dihydroxy-7-methoxy-5-tosyloxyflavones (31)

Compd	mp °C	Yield %	<sup>1</sup> H NMR C <sub>8</sub> -H	Formula	Found (%)		Calcd (%)	
					C	H	C	H
29a	190-192	55	6.93s	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub> S	60.98	4.35	61.17	4.34
29b	171-173	87	6.88s	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub> S	59.86	4.56	59.99	4.48
29c	174-175	90	6.90s	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub> S	58.72	4.58	58.94	4.59
29d	113-115, 164-165	77	6.91s	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub> S	57.76	4.77	58.00	4.70
29i	135-137, 184-185	89	6.86s	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> O <sub>10</sub> S	64.08	4.80	64.28	4.58
29j	208-210	83	6.86s	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub> S	62.94	4.60	63.15	4.68
29k	106-108	80	6.77s	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub> S	62.96	4.62	63.15	4.68
29l	105.5-107	75	6.81s	C <sub>40</sub> H <sub>34</sub> O <sub>11</sub> S	66.29	4.72	66.47	4.74
30a	197.5-198.5	88	6.93s	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub> S	60.21	4.05	60.48	4.06
30b	150-154	92	6.97s	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub> S·1/2H <sub>2</sub> O	58.02	4.45	58.31	4.32
30c	122-124	79	6.89s	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> S	57.99	4.28	58.27	4.35
30d	218	89	6.90s	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub> S	57.37	4.37	57.34	4.47
30i	173-175	86	6.92s	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub> S	63.63	4.43	63.78	4.35
30j	114-116	84	6.86s	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub> S	62.37	4.55	62.65	4.46
30k	168-170	85	6.82s	C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub> S	62.39	4.41	62.65	4.46
30l	125-127	72	6.92s	C <sub>39</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub> S	65.89	4.57	66.09	4.55
31a	194-195 (dec)	89	6.80s	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> S	60.67	4.01	60.79	3.99
31b	221-222 (dec)	91	6.96s	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub> S	59.40	4.16	59.50	4.16
31c	197-198 (dec)	80	6.85s	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub> S	58.07	4.22	58.36	4.31
31d	191-194 (dec)	95	6.84s	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub> S·H <sub>2</sub> O	55.43	4.62	55.51	4.66
31i	196-197 (dec)	74	6.95s	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub> S	64.09	4.29	64.28	4.32
31j	204-205 (dec)	84	6.93s	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub> S	62.95	4.33	63.04	4.44
31k	176-180 (dec)	87	6.76s	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub> S	63.02	4.43	63.04	4.44
31l	152-153.5	89	6.68s	C <sub>37</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub> S	66.56	4.54	66.66	4.54

Table 4-8. 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones (34) and Their Acetates (35)

Compd	mp °C	Recrystn. solvent	Yield %	Formula	Found (%)		Calcd (%)	
					C	H	C	H
34a	175, 190-192	DMF-H <sub>2</sub> O	56	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	63.77	4.15	64.00	4.03
34b	240-241.5	DMF-H <sub>2</sub> O	62	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	61.83	4.30	61.82	4.27
34c	168, 175	DMF-H <sub>2</sub> O	75	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	59.82	4.62	60.00	4.48
34d	225-226	DMF-H <sub>2</sub> O	74	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	58.20	4.74	58.46	4.65
34e	>280	DMF-H <sub>2</sub> O	72	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	60.65	3.86	60.76	3.82
34f	269-270(dec) (lit <sup>44</sup> ), 266-268)	DMF-H <sub>2</sub> O	61	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	58.78	4.10	58.96	4.07
34g	275-276	DMF-H <sub>2</sub> O	61	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	59.07	4.09	58.96	4.07
34h	240-242	DMF-H <sub>2</sub> O	73	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>8</sub>	58.00	3.71	57.84	3.64
35a	244-245	CHCl <sub>3</sub> -MeOH	87	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	62.07	4.28	61.97	4.25
35b	217	CHCl <sub>3</sub> -MeOH	94	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	60.33	4.53	60.53	4.42
35c	240.5-206	MeOH	90	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	58.98	4.58	59.26	4.56
35d	204-205	MeOH	81	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	57.95	4.68	58.14	4.68
35e	220-221	CHCl <sub>3</sub> -MeOH	92	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	54.49	4.12	59.51	4.16
35f	218-220 (lit <sup>44</sup> ), 221-223)	MeOH	88	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	58.09	4.29	58.37	4.31
35g	137-139, 202.5-203	MeOH	83	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	58.21	4.22	58.37	4.31
35h	206.5-207.5	CHCl <sub>3</sub> -MeOH	80	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	57.39	4.12	57.57	4.09



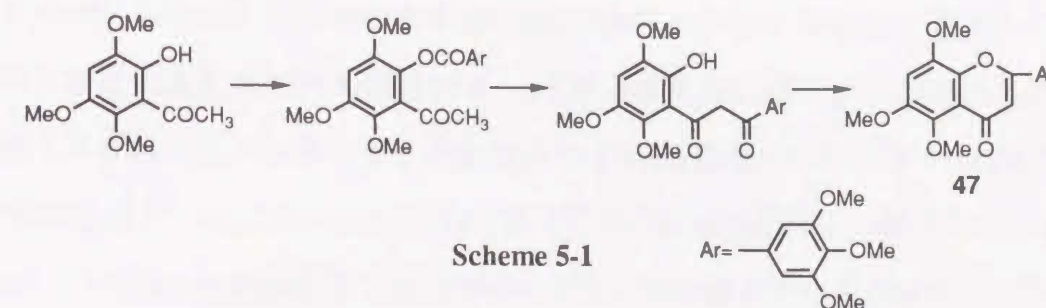
## 第5章 *Ageratum conyzoides*から単離された天然フラボンの構造訂正<sup>60)</sup>

### 5.1 緒論

今までに植物界から多数のフラボン類が単離され、その構造がスペクトルデータから推定されている。しかし、フラボン類は置換基の種類および結合する位置によって多くの異性体が存在し、これら異性体相互間での物理的性質も類似している場合も多いため、単離された天然フラボンの構造に疑問がもたれる場合も少なくない。最近、Gonzálezらは*Ageratum conyzoides*に含まれるフラボン類の研究において、この植物から8種類の化合物を単離し、その中の一つは新規な3',4',5,5',6,8-ヘキサメトキシフラボン(**47d**)であると報告している<sup>61)</sup>。このフラボンは天然フラボンとしては珍しい5,6,8-三酸素置換パターンを持っている。これまで、この種の5,6,8-置換フラボン類の単離も報告されているが、いずれもその構造に疑問が持たれたり構造訂正されたりしている<sup>35)</sup>。従ってこのような構造が正しければ、興味深い生合成経路を経た化合物であると考えられる。そこで、この研究の一環として、2-ヒドロキシ-3,5,6-トリメトキシアセトフェノンから**47d**の合成を行ない、天然産フラボンとの比較を行った。その結果、この天然産フラボンの構造は推定されていた**47d**ではなく、その異性体である3',4',5,5',6,7-ヘキサメトキシフラボン(**48d**)であることを見い出した。

### 5.2 結果と考察

Gonzálezらのスペクトルデータを基にした*Ageratum conyzoides*のフラボノイド成分研究において、一つのフラボンのスペクトルデータが3',4',5,5',6,7ヘキサメトキシフラボン(**48d**)に類似しているが、両者の間にはわずかな相違点が見られることにより、消去法でこのフラボンの構造が新しい3',4',5,5',6,8-ヘキサメトキシフラボン(**47d**)であると推定している<sup>61)</sup>。しかしながら、彼らの報告に記載されているような5,6,7-三酸素置換フラボン類と5,6,8-三酸素置換フラボン類の性質との間に、密接な類似点があると



Scheme 5-1

Table 5-1. Comparison of the Natural Flavone with 3',4',5,5',6,8-Hexamethoxyflavone (**47d**) and its Isomers, **48d** and **49d**

	<b>47d</b>	Natural flavone <sup>60)</sup>	<b>48d</b>	<b>49d</b>
mp (°C)	171–173	147	149–151 (lit <sup>61)</sup> , 151–152)	189–190 (lit <sup>39)</sup> , 196–197)
UV $\lambda_{\max}$ nm in EtOH (log $\epsilon$ )	322 (4.26) 299 (4.35)	(MeOH) 316 268	318 (4.42) 268 (4.11)	328 (4.24) 273 (4.33)
<sup>1</sup> H NMR (δ)				
C <sub>3</sub> -H	6.59s	6.61s	6.56s	6.55s
C <sub>7</sub> -H	6.89s	6.80s	—	—
C <sub>8</sub> -H	—	—	6.77s	—
C <sub>6</sub> -H	—	—	—	6.39s
C <sub>2'</sub> ,6'-H	7.12s	7.07s	7.05s	7.11s
OMe	3.93s (6H) 3.96s (9H) 4.01s (3H)	3.92s (6H) 3.96s (6H) 4.00s (6H)	3.90s (6H) 3.94s (6H) 3.98s (6H)	3.90s (3H) 3.94s (9H) 3.96s (3H) 3.99s (3H)
$\Delta$ (Arom. H—C <sub>3</sub> -H)	0.30	0.19	0.21	—0.16
MS m/z (rel. int.)	402 (51) 387 (100)	402 (19) 387 (99)	402 (33) 387 (100)	402 (77) 387 (100)

は考え難く、この構造には疑問がもたれる。そこで、**47d**を2-ヒドロキシ-3,5,6-トリメトキシアセトフェノン<sup>62)</sup>からScheme 5-1に示すように、Baker-Venkataraman転位反応を応用して合成し、このものとその異性体である**48d**<sup>63)</sup>および3',4',5,5',7,8-ヘキサメトキシフラボン(**49d**)<sup>39)</sup>そして天然フラボンの性質を比較した結果をTable 5-1に示す。

これらのマスマスペクトルでは分子イオンピークがm/z 402に、そしてm/z 387[M—Me]がベースピークとして現われ、そのフラグメンテーションパターンは類似している。



しかし、UVスペクトルにおいては**47d**のBand IIは300 nm付近に現われ、**48d**および**49d**のそれとの間には大きな相違が見られる。<sup>1</sup>H NMRスペクトルでは、これらフラボン類の3-位のプロトンシグナルは $\delta$  6.55–6.59 ppmと狭い範囲に見られるが、これらのフラボンの特徴がA環(5-, 6-あるいは7-位)の芳香族プロトンシグナルに現われている。しかし、**47d**のC<sub>7</sub>-Hと**48d**のC<sub>8</sub>-Hとの差は小さく両者を区別し難いが、C<sub>3</sub>-Hとこれらの芳香族プロトンの化学シフトの差[ $\Delta$ (H–C<sub>3</sub>-H)]をとると、これらの間には明確な相違が見られる。

以上のことから、この三種の異性体間の相違点が明らかになったので、これらの点について天然フラボンと比較した。Table 5-1に見られるように天然フラボンの性質は推定構造の**47d**とは全く一致しないが、その異性体である**48d**とよく一致している。すなわち、天然フラボンの構造は**47d**ではなく、その異性体である3',4',5,5',6,7-ヘキサメトキシフラボン(**48d**)であることが明らかになった。

### 5.3 実験

融点はガラスキャピラリー中で測定し、未補正である。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは日立R-24B (60 MHz)を用い、重クロロホルム中で測定した。内部標準物質としてテトラメチルシランを用い、化学シフトは $\delta$ 値(ppm)で表わした。UVスペクトルは日立124分光光度計で記録した。マススペクトルは島津QP-1000を用い、直接導入法により導入した試料に70 eVの電子線を照射したフラグメントイオンを記録した。元素分析はYanaco CHN Corder Medel MT-5で行なった。

#### 3',4',5,5',6,8-ヘキサメトキシフラボン(**47d**)

2-ヒドロキシ-3,5,6-トリメトキシアセトフェノン<sup>62)</sup> 0.53 g (2.3 mmol)および塩化3,4,5-トリメトキシベンゾイル [3,4,5-トリメトキシ安息香酸 0.67 g (3.2 mmol)を塩化チオニル 5 ml (69 mmol)により塩素化して調製する]とともに、ピリジン (1 ml)中、100℃で3時間加熱する。反応混合物を氷–塩酸中に注ぎ込み、析出した結晶および

タール状物を酢酸エチルで抽出する。抽出液は2%炭酸カリウム水溶液にて洗浄後(洗液に塩酸を加えても安息香酸の結晶が析出しなくなるまで)、水洗する。続いて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後に、減圧下に濃縮すると粗製のエステルを得る。

よく乾燥した粗製のエステルを新たに粉碎した水酸化カリウム 1.5 g (26.7 mmol)とともにピリジン (4 ml)中、70℃で1時間攪拌下に加熱する。反応混合物に水を加え分液ろうとに移し、塩酸を加えて酸性化する。これを酢酸エチルを用いて抽出し、抽出液は2%炭酸カリウム水溶液を用いて上述のエステル化と同様な方法で洗浄後、水洗する。続いて無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、減圧下に酢酸エチルを留去すると粗製のジケトン誘導体を得る。

このジケトン酢酸(15 ml)中、酢酸ナトリウム 1.5 g (18.3 mmol)とともに穏やかに2時間還流する。反応混合物に水を加え、冷蔵庫中で冷却する。析出した結晶をろ過、水洗後、メタノールから再結晶を行なうことにより**48d**を得る。収量 227 mg (26%)。

分析値: C, 62.51; H, 5.46%

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>として計算値: C, 62.68; H, 5.51%



## 総 括

フラボン類は植物界に広く分布し、古くから研究の対象となってきた。最近ではこれらの示す、多彩な生理活性にも注目されるようになった。しかし、一般にフラボン類の合成は面倒で、研究の対照となっているのは天然から大量に得られる化合物に限られている。また天然フラボンの構造は、スペクトルデータにより推定されているが、異性体相互間で物理的性質も類似している場合も多く、天然フラボンの構造に疑問がもたれる場合も少なくない。従って、フラボン類の簡便な合成法を開発することは、これらの研究の発展にも重要であると考えられる。このような観点から、本研究では合成の面倒なポリヒドロキシフラボン誘導体の簡便な合成法を開発し、かつこの手法を広くフラボン類の一般的合成法に応用する目的で、フラボン類の選択的脱アルキル化反応について検討した。本研究で得られた結果は、次のように総括できる。

まず、フラボン類の原料となるアセトフェノン類の合成に関連して、1,2,3,5-テトラメトキシベンゼンのFriedel-Craftsアセチル化反応は、目的とする2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノンの他に、3-エトキシ-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノンを副生する。この反応では、ベンゼン核へのアセチル基の導入は冷時においても速やかであるが、エーテル交換反応は大きく抑制されることがわかった。この結果から、反応を低温で行ない、アセチル基の導入が終了した時点で反応を止め、得られる2,3,4,6-テトラメトキシアセトフェノンと2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノンの混合物を、塩化アルミニウム-アセトニトリルで脱メチル反応を行なうことにより、高収率で2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメトキシアセトフェノンを得る方法を見出した。この結果は、このようなアセトフェノン類の合成だけでなく、ポリヒドロキシフラボン誘導体の脱メチル反応にも重要であり、脱メチル溶媒としてエーテルの使用は不利であることがわかった。

6-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシフラボン類の塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応は、その6-ヒドロキシ基へのイミノエステル化反応のために停止し、

5,6-ジヒドロキシ-7-メトキシフラボン類と5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の混合物を生成するが、それらのアセテートの脱メチル反応ではこのような副反応を抑え、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類を高収率で得ることができた。また、B環にヒドロキシ基に隣接するメトキシ基を有する場合、そのヒドロキシ基をアセチル基で保護することにより、B環のメトキシ基の開裂を抑制できることがわかった。以上の結果は、ヒドロキシ基のアセチル基による保護は、6-ヒドロキシ基へのイミノエステル化反応を抑えるだけでなく、B環のヒドロキシ基に隣接するメトキシ基の保護としても有用であることを示し、6-アセトキシ-5,7-ジメトキシフラボン類の塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応は、5,6,7-トリヒドロキシフラボン類の一般的合成法として利用できることがわかった。

この手法の5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の合成への適用を検討した。6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応も一定時間後には停止するが、その6-ヒドロキシ基をアセチル基で保護すると3-メトキシ基を開裂することなく、対応する5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類を得ることができた。また、試薬として塩素原子よりソフトな塩基である臭素原子を持つ臭化アルミニウムを用いると、反応は著しく促進され、6-ヒドロキシ基を保護することなくより容易に5,6,7-トリヒドロキシフラボン類を与えるが、B環にヒドロキシ基に隣接するメトキシ基を有する場合、このメトキシ基も開裂を受けることがわかった。以上の結果、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類の塩化アルミニウム-アセトニトリルによる脱メチル反応も、5,6,7-トリヒドロキシ-3-メトキシフラボン類の一般的合成法として利用できるが、B環に開裂を受け難い置換基を持つ化合物の合成には、臭化アルミニウム-アセトニトリルを用いる方がより簡便である。

6,7-置換-3,5-ジメトキシフラボン類の5-メトキシ基は、臭化アルミニウム-アセトニトリルにより選択的に開裂でき、対応する5-ヒドロキシフラボン類を与える。この5-ヒドロキシ基を酸性条件下で安定な保護基で保護しておくと、3-メトキシ基を容易に



開裂することができる。この方法を用いて、6-ヒドロキシ-3,5,7-トリメトキシフラボン類から、3,5,6-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の簡便な合成法を確立した。また、この手法を5,8-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシフラボン類から、3,5,8-トリヒドロキシ-7-メトキシフラボン類の合成法に適用することができた。4',7-ジメトキシ-および3',4',7-トリメトキシ-3,5,6-トリヒドロキシフラボンは、*Citrus medica*から単離が報告されている天然フラボンに相当するが、これらの天然フラボンの構造はそれぞれそれらの異性体である、4',7-ジメトキシ-および3',4',7-トリメトキシ-3,5,8-トリヒドロキシフラボンであることを明らかにした。

近年、*Ageratum conyzoides*から数種のフラボン類が単離され、その中の一つはそのスペクトルデータから、天然フラボンとしては珍しい、5,6,8-三酸素置換パターンを持つ3',4',5,5',6,8-ヘキサメトキシフラボンと推定されている。このタイプのフラボン類の単離も報告されているが、いずれもその構造に疑問がもたれている。そこで、この研究の一環として3',4',5,5',6,8-ヘキサメトキシフラボンの合成を行ない、そのスペクトルデータを異性体である3',4',5,5',6,7-ヘキサメトキシフラボンおよび3',4',5,5',7,8-ヘキサメトキシフラボンと比較した。その結果、この天然フラボンの構造が、その異性体である3',4',5,5',6,7-ヘキサメトキシフラボンであることを見出した。

以上の結果から、本研究で用いた塩化アルミニウム-アセトニトリルあるいは、臭化アルミニウム-アセトニトリルによる選択的脱アルキル反応は、同一酸素配置を持つフラボン間の相互変換による、ポリヒドロキシフラボン類の合成法として有用であり、ポリヒドロキシフラボン誘導体の簡便な合成法の一つとして、広く適用できることがわかった。

## 参 考 文 献

- 1) A. Szent-Györgyi and S. Rusznyák, *Nature*, **138**, 27 (1936).
- 2) J. Q. Griffith, C. Krewson, and J. Naghski, "Rutin and Related Flavonoids. Chemistry, Pharmacology, Clinical Applications," Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1955).
- 3) T. Hirano, K. Oka, and M. Akiba, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **64**, 69 (1989).
- 4) I. Miwa, J. Okuda, T. Horie, and M. Nakayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 838 (1986).
- 5) G. Klopman and E. Buyukbingol, *Mol. Pharmacol.*, **34**, 852 (1988).
- 6) M. Hagiwara, S. Inoue, T. Tanaka, K. Nunoki, M. Ito, and H. Hidaka, *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 2987 (1988).
- 7) K. Ono, H. Nakane, M. Fukushima, J. -C. Chermann, and F. Barre-Sinoussi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **160**, 982 (1989).
- 8) *Farumashia*, **27**, 447 (1989).
- 9) T. Yoshimoto, M. Furukawa, S. Yamamoto, T. Horie, and S. Watanabe-Kohno, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **116**, 612 (1983).
- 10) T. Horie, M. Tsukayama, H. Kourai, C. Yokoyama, M. Furukawa, T. Yoshimoto, S. Yamamoto, S. Watanabe-Kohno, and K. Ohata, *J. Med. Chem.*, **29**, 2256 (1986).
- 11) T. Horie, H. Tominaga, Y. Kawamura, T. Hada, N. Ueda, Y. Amano, and S. Yamamoto, *J. Med. Chem.*, **34**, 2169 (1991).
- 12) J. Allan and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2192 (1924).
- 13) W. Baker, *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1381.
- 14) H. S. Mahal and K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1767.
- 15) H. S. Mahal, H. S. Rai, and K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 866.
- 16) J. Algar and J. P. Flynn, *Proc. Roy. Irish Acad.*, **42B**, 1 (1934).
- 17) B. Oyamada, *Nippon Kagaku Zasshi*, **55**, 1256 (1934).
- 18) K. V. Rao and T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **25A**, 397 (1947).
- 19) T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura, and S. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4465 (1987).
- 20) A. M. B. S. R. C. S. Costa, F. M. Dean, M. A. Jones, and R. S. Varma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1**, 799 (1985).
- 21) W. Adam, D. Golsch, and L. Hadjarapoglou, *J. Org. Chem.*, **56**, 7292 (1991).
- 22) W. Herz, P. S. Santhanam, H. Wagner, R. Hoer, L. Horhammer, and L. Farkas, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3149; *idem*, *Chem. Ber.*, **103**, 1822 (1970).



- 23) K. Fukui, M. Nakayama, T. Matsui, M. Masumura, and T. Horie, *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 1270 (1969).
- 24) T. Horie, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1978**, 748.
- 25) T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura, and S. Yamamoto, *Phytochemistry*, **27**, 1491 (1988).
- 26) T. Horie, Y. Kawamura, M. Tsukayama, and S. Yoshizaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1216 (1989).
- 27) A. Oliverio and E. Lugli, *Gezz. Chem. Ital.*, **78**, 16 (1948).
- 28) G. J. Bennett and H. H. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 633.
- 29) P. Sykes, "A guidebook to mechanism in organic chemistry. 6th ed.," Longman Scientific & Technical, Essex (1986).
- 30) T. Horie, H. Tominaga, Y. Kawamura, and T. Yamada, *J. Org. Chem.*, **57**, 3343 (1992).
- 31) T. Horie, H. Kourai, M. Nakayama, M. Tsukayama, and M. Masumura, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1980**, 1397.
- 32) M. Nakayama, T. Horie, M. Makino, S. Hayashi, S. Ganno, and A. Narita, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1978**, 1390.
- 33) T. Horie, H. Kourai, M. Tsukayama, M. Masumura, and M. Nakayama, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 232 (1985).
- 34) T. Horie, H. Kourai, and H. Osaka, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1982**, 1270.
- 35) T. Horie, H. Kourai, H. Osaka, and M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2933 (1982).
- 36) N. Krishnamurti, T. R. Seshadri, and P. R. Shankaran, *Tetrahedron*, **22**, 941 (1966).
- 37) T. Horie, H. Kourai, and N. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3773 (1983).
- 38) T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura, and M. Seno, *J. Org. Chem.*, **52**, 4702 (1987).
- 39) K. V. Rao and T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **28A**, 210 (1948).
- 40) S. J. Wolf and K. E. Denford, *Biochem. Syst. Ecol.*, **12**, 183 (1984).
- 41) T. Horie, H. Tominaga, I. Yoshida, and Y. Kawamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 877 (1993).
- 42) E. Rodriguez, N. J. Carman, P. Chavez, and T. J. Mabry, *Phytochemistry*, **11**, 1507 (1972).
- 43) B. A. Bohm, F. W. Collins, and R. Bose, *Phytochemistry*, **16**, 1205 (1977).
- 44) A. Ulubelen, K. N. Kerr, and T. J. Mabry, *Phytochemistry*, **19**, 1761 (1980).
- 45) A. A. L. Gunatilaka, S. R. Sirimanne, S. Sotheeswaran, and T. Nakanishi, *J. Chem. Res., Synop.*, **1979**, 216.
- 46) H. Wagner, and L. Farkas, "The Flavonoids," ed by J. B. Harborne, T. J. Mabry, and H. Mabry, Chapman and Hall, London (1975), p. 141.
- 47) H. Wagner, I. Maurer, L. Farkas, and J. Strelisky, *Tetrahedron*, **33**, 1405 (1977).

- 48) T. J. Mabry, K. R. Markham, and M. B. Thomas, "The Systematic Identification of Flavonoids," Springer-Verlag (1970), pp. 48-49.
- 49) H. Tominaga and T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2668 (1993).
- 50) T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura, M. Seno, and S. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 441 (1988).
- 51) H. He and L. Ling, *Yaoxue Xuebao*, **20**, 433 (1985).
- 52) F. Wessely and G. H. Moser, *Monatsch.*, **56**, 97 (1930).
- 53) D. Molho and M. C. Gerphagnon, *Bull. Soc. Chim. France*, **1963**, 607.
- 54) L. Farkas, A. Major, and J. Strelisky, *Chem. Ber.*, **96**, 1684 (1963).
- 55) T. R. Seshadri, S. Varadajan, and V. Venkateswarlu, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **35A**, 46 (1952).
- 56) E. Wollenweber, J. Favre-Bonvin, and M. Jay, *Z. Naturforsch., C*, **33c**, 831 (1978).
- 57) B. A. Bohm and J. B. Choy, *Biochem. Syst. Ecol.*, **15**, 541 (1987).
- 58) B. A. Bohm, J. B. Choy, and A. Y. -M. Lee, *Phytochemistry*, **27**, 501 (1988).
- 59) L. R. Row and T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **23A**, 23 (1946).
- 60) T. Horie, H. Tominaga, and Y. Kawamura, *Phytochemistry*, **32**, 1976 (1993).
- 61) A. G. González, Z. E. Aguiar, T. A. Grillo, J. G. Luis, A. Rivera, and J. Calle, *Phytochemistry*, **30**, 1269 (1991).
- 62) T. Horie, M. Tsukayama, M. Masumura, M. Nakayama, and S. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 2950 (1979).
- 63) K. V. Rao and T. R. Seshadri, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **28A**, 210 (1948).



## 謝 辞

本研究を行なうにあたり、直接御指導、御鞭撻を賜った徳島大学工学部堀江徳愛教授に深甚なる謝意を表します。また、有益な御指導、御助言を頂きました河村保彦講師に深く感謝致します。

さらにUVスペクトル、NMRスペクトルの測定をしていただいた山下和代技官、元素分析をしていただいた岡山恵美子さん、また、フラボンの脱メチル反応のNMRスペクトルによる追跡に協力頂いた、大塚製薬徳島研究所の山田敏英さんにお礼申し上げます。

最後に、心の支えとなり、また応援して頂いた化学応用工学科A-1講座の皆様に深く感謝致します。

## 本論文に関係のある報告

### 第2章

- 30) Studies of the Selective *O*-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. 13. An Improved Method for Synthesizing 5,6,7-Trihydroxyflavones from 6-Hydroxy-5,7-dimethoxyflavones  
T. Horie, H. Tominaga, Y. Kawamura, and T. Yamada  
*J. Org. Chem.*, **57**, 3343 (1992).

### 第3章

- 41) Studies of the Selective *O*-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. XIV. A Convenient Method for Synthesizing 5,6,7-Trihydroxy-3-methoxyflavones from 6-Hydroxy-3,5,7-trimethoxyflavones  
T. Horie, H. Tominaga, I. Yoshida, and Y. Kawamura  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 877 (1993).

### 第4章

- 49) Studies of the Selective *O*-Alkylation and Dealkylation of Flavonoids. XV. A Convenient Synthesis of 3,5,6-Trihydroxy-7-methoxyflavones and Revised Structures of Two Natural Flavones  
H. Tominaga and T. Horie  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2668 (1993).

### 第5章

- 60) Revised Structure of a Natural Flavone from *Ageratum conyzoides*  
T. Horie, H. Tominaga, and Y. Kawamura  
*Phytochemistry*, **32**, 1076 (1993).



